

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der
intravitrealen Bevacizumabbehandlung bei
diabetischer Retinopathie und retinalem
Venenverschluss

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Michael Schneider

geboren am 17.02.1983 in Potsdam-Babelsberg

angefertigt an der:

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. P. Wiedemann

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 12.04.2011

Bibliografische Beschreibung

Schneider, Michael

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der intravitrealen Bevacizumabbehandlung bei diabetischer Retinopathie und retinalem Venenverschluss

Universität Leipzig, Dissertation

67 S., 318 Lit., 20 Abb., 2 Tab.

Referat:

Angiogeneseinhibitoren haben innerhalb weniger Jahre die Medizin revolutioniert. Auf dem Gebiet der Augenheilkunde ist es v.a. das Bevacizumab (Avastin ®), welches bei verschiedenen Krankheitsbildern eingesetzt wird, um den Verlust an Sehschärfe zu bekämpfen, der u.a. durch eine Vergrößerung der Netzhautdicke zustande kommt. Diese Arbeit untersucht die Veränderungen von Visus und Netzhautdicke (Makulaödem) an Patienten mit diabetischer Retinopathie (DR) und retinalem Venenverschluss (RVO). Verschiedene Studien zeigen, dass nicht alle Patienten von dieser neuen Therapieform profitieren. Mit dem Ziel herauszufinden, welche Patienten auf die Bevacizumabbehandlung ansprechen, werden Einflussfaktoren analysiert, die mit einer Visusverbesserung und einer Verringerung der Netzhautdicke in Verbindung gebracht werden können. Zu diesen Einflussfaktoren zählen: der Untersuchungszeitpunkt, die Art und Ausprägung der Erkrankung und der Visus vor einer Behandlung. Ein zusätzlich untersuchter Einflussfaktor bei Patienten mit RVO ist die Verschlussdauer. Die Arbeit weist nach, dass sowohl Patienten mit DR als auch Patienten mit RVO auf die Behandlung ansprechen. Subgruppenanalysen können diese Ergebnisse auch für die Entitäten nicht proliferative DR (NPDR), Astvenen- (BRVO) und Zentralvenenverschluss (CRVO) belegen. Die Analyse der Einflussfaktoren zeigt, dass Patienten mit einer geringen Sehschärfe vor der Behandlung größere Verbesserungen der Sehschärfe nach der Behandlung aufweisen als Patienten mit initial guter Sehschärfe. Die Verschlussdauer hingegen erweist sich nur bedingt als signifikanter Einflussfaktor auf die Bevacizumabtherapie. Die Ergebnisse dieser Arbeit können eine Entscheidungshilfe für den Einsatz der Bevacizumabbehandlung bei Patienten mit DR und RVO darstellen.

Inhaltsverzeichnis

BIBLIOGRAFISCHE BESCHREIBUNG	II
INHALTSVERZEICHNIS	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Retinale Venenverschlüsse	1
1.1.1 Definition, Epidemiologie, Pathogenese, Erscheinungsbild und Komplikationen	1
1.1.2 Risikofaktoren für RVO	4
1.1.3 RVO-Therapie ohne Anti-VEGF-Präparate	5
1.1.3.1 BRVO-Therapie ohne Anti-VEGF-Präparate	6
1.1.3.2 CRVO-Therapie ohne Anti-VEGF-Präparate	8
1.2 Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem	12
1.2.1 Diabetische Retinopathie - Definition, Epidemiologie, Klassifikation, Pathogenese und Risikofaktoren	12
1.2.2 Diabetisches Makulaödem - Definition, Pathogenese und Risikofaktoren	15
1.2.3 Therapie der DR ohne Anti-VEGF-Präparate	17
1.3 RVO- und DR-Therapie durch VEGF-Blockade und der besondere Stellenwert von Bevacizumab	23
1.3.1 Angiogenese und deren Hemmung durch VEGF-Blockade.....	23
1.3.2 Bevacizumab bei Patienten mit DME.....	26
1.3.3 Bevacizumab bei Patienten mit RVO	27
1.3.4 Bevacizumab bei Patienten mit BRVO.....	28
1.3.5 Bevacizumab bei Patienten mit CRVO	29
1.4 Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit.....	31

2	PATIENTEN UND BEHANDLUNGSMETHODEN	32
2.1	Patienten.....	32
2.1.1	Patientengruppen	33
2.1.2	Patientenzahlen der Visus- und CRT-Untersuchungen	35
2.2	Klinische Messgrößen.....	36
2.3	Behandlungsmethoden	37
2.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien sowie Durchführung der Injektion	37
2.3.2	Untersuchungen	38
2.4	Datenerhebung, Statistik und Auswertung	39
3	ERGEBNISSE	40
3.1	Präoperative Ergebnisse von Visus und Netzhautdicke	40
3.1.1	Gruppe „DR“	40
3.1.2	Gruppe „RVO“	40
3.2	Korrelation von Visus und Netzhautdicke	42
3.2.1	Korrelation der absoluten Werte von Visus und Netzhautdicke.....	42
3.2.2	Korrelation der Differenzen von Visus und Netzhautdicke zur Ausgangsuntersuchung	43
3.2.2.1	Korrelation der Differenzen von Visus und Netzhautdicke zum Ausgangswert in der Gruppe „DR“	44
3.2.2.2	Korrelation der Differenzen von Visus und Netzhautdicke zum Ausgangswert in der Gruppe „RVO“	45
3.3	Postoperative Ergebnisse von Visus und Netzhautdicke	46
3.3.1	Einfluss des Untersuchungszeitpunktes	46
3.3.2	Ergebnisse bei Patienten mit DR	46
3.3.2.1	NPDR mit CSME und PDR.....	47
3.3.2.2	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Ausgangsvisus	49
3.3.3	Ergebnisse bei Patienten mit RVO	50
3.3.3.1	Ergebnisse in Abhängigkeit von der Entität des Verschlusses	51
3.3.3.2	Ergebnisse in Abhängigkeit von der Verschlusszeit	52
3.3.3.3	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Ausgangsvisus bei Patienten mit RVO.....	54

4	DISKUSSION.....	56
4.1	Prüfmerkmale Visus und Netzhautdicke.....	56
4.2	Bevacizumab in der Therapie von retinalen Venenverschlüssen und diabetischer Retinopathie	57
4.3	Einfluss des Untersuchungszeitpunktes auf Visus- und Netzhautdicke	58
4.4	Einfluss der Entität der Verschlusskrankung auf Visus und Netzhautdicke	60
4.5	Einfluss der Verschlusszeit auf Visus und Netzhautdicke.....	61
4.6	Einfluss des Ausgangsvisus auf Visus und Netzhautdicke.....	62
4.7	Limitationen und Perspektiven.....	63
5	ZUSAMMENFASSUNG	66
	LITERATURVERZEICHNIS	68
	DANKSAGUNG	86
	ERKLÄRUNG.....	87
	LEBENS LAUF	88

Abkürzungsverzeichnis

AGE	<i>engl.</i> : advanced glycation endproducts
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
BMI	<i>engl.</i> : body mass index
BRVO	<i>engl.</i> : branch retinal vein occlusion (= Astvenenverschluss)
CRT	<i>engl.</i> : central retinal thickness (= zentrale Netzhautdicke)
CRVO	<i>engl.</i> : central retinal vein occlusion (= Zentralvenenverschluss)
CSME	<i>engl.</i> : clinical significant macular edema (= klinisch signifikantes Makulaödem)
DME	<i>engl.</i> : diabetic macular edema (= diabetisches Makulaödem)
DR	<i>engl.</i> : diabetic retinopathy (= diabetische Retinopathie)
ETDRS	<i>engl.</i> : early treatment diabetic retinopathy study
HSRVO	<i>engl.</i> : hemispheric retinal vein occlusion
ILM- peeling	<i>engl.</i> : internal limiting membrane peeling (= Entfernung der Membrana limitans interna)
IVTA	<i>engl.</i> : intravitreal triamcinolone acetonide
logMAR	<i>engl.</i> : logarithm of the minimum angle resolution
NPDR	<i>engl.</i> : non proliferative DR (= nicht proliferative DR)
NVD	<i>engl.</i> : neovascularisation at the disc (= Neovaskularisationen auf der Sehnervenpapille)
NVE	<i>engl.</i> : neovascularisation elsewhere (= Neovaskularisationen außerhalb der Sehnervenpapille)
OCT	optical coherence tomography (= optische Kohärenztomographie)
PDR	<i>engl.</i> : proliferative DR (= proliferative DR)
PEDF	<i>engl.</i> : pigment epithelium derived factor
PKC-beta	<i>engl.</i> : protein kinase beta (= Proteinkinase beta)
PIDF	<i>engl.</i> : placenta derived growth factor
RON	<i>engl.</i> : radial optic neurotomy (= radiäre Optikusneurotomie)
RPE	<i>engl.</i> : retinal pigment epithelium (= retinales Pigmentepithel)
rtPA	<i>engl.</i> : recombinant tissue plasminogen activator
RVO	<i>engl.</i> : retinal vein occlusion (= retinaler Venenverschluss)
SOM-230	Somatostatin Analogon
VEGF	<i>engl.</i> : vascular endothelial growth factor
Nd: YAG- Laser	<i>engl.</i> : Neodym Yttrium-Aluminium-Granat-Laser

1 Einleitung

1.1 Retinale Venenverschlüsse

1.1.1 Definition, Epidemiologie, Pathogenese, Erscheinungsbild und Komplikationen

Retinale Venenverschlüsse (RVO, Retinal Vein Occlusion) umfassen eine Gruppe von Erkrankungen, die in mehr als 50% der Fälle Menschen jenseits des 65. Lebensjahres betreffen (Hayreh et al., 1994). Sie werden klassischerweise nach der Lokalisation des Verschlusses in Zentral- (CRVO, Central Retinal Vein Occlusion) und Astvenenverschlüsse (BRVO, Branch Retinal Vein Occlusion) unterteilt. Mit einer Prävalenz von 0,44% (BRVO) und 0,08% (CRVO) sind sie nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste vaskuläre Ursache für Visusverlust (Rogers et al. 2010; Yau et al., 2008). Rogers et al. (2010) schätzen, dass von 16,4 Mio. Menschen die weltweit an einer RVO leiden, 13,9 Mio. eine BRVO und 2,5 Mio. eine CRVO aufweisen. Hayreh (2005) separiert die retinalen Venenverschlüsse in drei Gruppen mit jeweils zwei Subgruppen. Nach seiner Einteilung gibt es neben BRVO und CRVO eine Hemi-CRVO, welche nur die Hälfte der Netzhaut betrifft. Andere Autoren rechnen die Hemi-CRVO den Astvenenverschlüssen zu und benennen sie HSRVO, Hemispheric Retinal Vein Occlusion (Parodi und Bandello, 2009). In den Subgruppen nach Hayreh wird die BRVO in Major BRVO, in der mindestens ein Viertel der Netzhaut betroffen ist, und Makula BRVO, in der es zu einem Segmentbefall der Makula kommt, unterschieden (Hayreh, 2005). Die CRVO und die Hemi-CRVO unterteilt er jeweils in ischämisch und nicht ischämisch. Tatsache ist jedoch, dass beide, CRVO und BRVO, in der nicht ischämischen und der ischämischen Form vorliegen können und dass Übergänge von der nicht ischämischen in die ischämische Form vorkommen. Die prozentualen Angaben zur Konversion differieren innerhalb der durchgeführten Studien zwischen 7 und 54% (Hayreh et al. 1994; Anon., 1997; Glacet-Bernard et al., 1996) und zeigen Unterschiede, je nachdem welche Altersgruppe untersucht wurde. Hayreh et al. (1994) zeigten, dass Patienten mit einer CRVO-Erstdiagnose ab dem 65. Lebensjahr 6 und 18 Monate nach

Verschlussereignis eine mehr als doppelt so hohe Konversionsrate aufwiesen wie Patienten vor dem 65. Lebensjahr. Untersuchungen zum Übergang einer nicht ischämischen in eine ischämische RVO wurden zumeist an Patienten mit CRVO vorgenommen. Eine Studie von Arsene et al. (2009) konnte jedoch demonstrieren, dass Patienten mit BRVO ein sehr ähnliches Voranschreiten des retinalen Perfusionszustandes aufweisen.

Die Ischämie ist als eine verminderte Blutversorgung mit reduziertem Nährstoffangebot, insbesondere einer Sauerstoffunterversorgung, sowie einem verminderten Abtransport von Metaboliten definiert (Bek, 2009). Ischämien können akut oder chronisch, arteriell oder venös bedingt auftreten. Der akute venöse Verschluss der Retina betrifft meist größere Gefäße und hat einen erhöhten hydrostatischen Druck zur Folge, der seinerseits zur Ausbildung von Blutungen, Exsudaten und Ödemen führt. Im Gegensatz dazu ist die chronische retinale Ischämie auf einen Verschluss von Kapillaren zurückzuführen, die in der Angiographie als lokale, gut abgrenzbare avaskuläre Areale imponieren (Bek, 2009).

Die Pathogenese des Zentralvenenverschlusses ist ein multifaktorielles Geschehen (Lang, 2007a). Neuere Untersuchungen mittels Infusionsdynamometrie bestätigen die Hypothese der CRVO-Entstehung durch Kompression der Zentralvene in der Lamina cribrosa (Stoffelns et al., 2007). Die Kompression wird durch atherosklerotische Veränderungen der benachbarten Arterie hervorgerufen, mit der sich die Zentralvene im Bereich der Lamina cribrosa die gleiche Adventitia teilt (Green et al., 1981). Dabei ist es das Zusammenspiel lokaler und systemischer Faktoren, welches gemeinsam mit dem Druck der rigiden Arterie auf die benachbarte Vene die Thrombogenese bewirkt. Van Heuven et al. (1977) fanden heraus, dass die Verschlussstelle jedoch nicht nur auf die Lamina Cribrosa beschränkt sein muss, sondern im gesamten Verlauf der Zentralvene auftreten kann. Unabhängig von der tatsächlichen Lokalisation findet das Modell der Virchowschen Trias, bestehend aus Alterationen des Endothels, der Strömungsgeschwindigkeit und der Beschaffenheit des Blutes, auch hier seine Anwendung (Berker und Batman, 2008). Studien an Patienten, die unter antikoagulativer Therapie eine CRVO entwickelten, stellten jedoch die Theorie der CRVO-Genese durch Thrombusformation in Frage (Browning und Fraser, 2004; Mruthyunjaya et al., 2006).

Die BRVO ist typischerweise an arteriovenösen Kreuzungsstellen, v.a. im temporal oberen Quadranten lokalisiert (Hamid et al., 2008; Klein et al., 2000). Für den Astvenenverschluss wird die Kompression der dünnwandigen Vene durch die meist darüber liegende dickwandige Arterie verantwortlich gemacht. Atherosklerotische Veränderungen der Arterie verstärken das Risiko eines Venenverschlusses (Zhao et al., 1993). Verschiedene Autoren beschreiben degenerative Wandveränderungen der Vene als Ursache für das Verschlussereignis (Jeffries et al., 1993; Frangieh et al., 1982). Neben diesen lokalen Faktoren kann die BRVO-Entstehung durch hämatologisch-rheologische Veränderungen, auf die im Kapitel Risikofaktoren eingegangen wird, begünstigt werden.

Die CRVO fällt durch das Symptom eines plötzlichen, unilateralen, schmerzfreien Visusverlustes auf. Das Ausmaß des Sehschärfeverlustes ist variabel, abhängig von der retinalen Schädigung und der Makulabeteiligung. Ist die Makula nicht betroffen, kann der Visus vollständig erhalten bleiben (Yau et al., 2008). In der Fundusuntersuchung imponieren intraretinale Blutungen in allen vier Quadranten, Dilatationen und abnorme Schlängelung der retinalen Venen, Cotton Wool Spots, Hyperämien und Ödem des Sehnervenkopfes sowie retinale Ödeme (Yau et al., 2008; Anon., 1993). Bei Patienten mit CRVO ist die Prognose hauptsächlich von der retinalen Perfusionsituation abhängig. Die nicht ischämische CRVO zeigt eine hohe Rate an Spontanregressionen (Hayreh, 2005). So erlangt die Hälfte der Patienten mit nicht ischämischer CRVO einen Visus von mehr als 20/200. Bei Patienten mit ischämischer CRVO erreichen dies jedoch nur 7% der Patienten (Yau et al., 2008).

Wie auch die CRVO imponiert die BRVO durch plötzlichen unilateralen, schmerzfreien Visusverlust, der durch das Ausmaß der Ischämie und/oder durch das Vorliegen eines Makulaödems bestimmt wird. Funduskopisch fallen keilförmige Areale retinaler Blutungen, Cotton Wool Spots, Netzhautödeme und Dilatationen der retinalen Venen im Bereich arteriovenöser Kreuzungsstellen auf (Yau et al., 2008).

Ein Makulaödem wird bei 60% aller Patienten mit BRVO beobachtet (Kondo et al., 2009). Es tritt entweder in großen Zysten oder als diffuses Ödem in der inneren Nervenfaserschicht der Fovea oder dem perifovealen Gewebe auf und ist für die Zunahme der Netzhautdicke verantwortlich (Kriechbaum et al., 2009). Das Makulaödem entsteht durch einen Flüssigkeitsstrom an den retinalen Gefäßen in das

retinale Gewebe. Dieser Flüssigkeitsstrom wird hervorgerufen durch den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke, der durch die Zerstörung der tight junctions der kapillären Endothelzellen und Sekretion von VEGF zustande kommt (Rehak und Rehak, 2008). Die vermehrte Expression des Wachstumsfaktors VEGF ist Folge der Minderperfusion, die aus dem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke resultiert (Kaur et al., 2008). VEGF begünstigt jedoch nicht nur die Ausbildung eines Makulaödems, sondern ebenso die Ausbildung von Neovaskularisationen (Ishida et al., 2003), die in 25% der Fälle bei Patienten mit BRVO auftreten (Hayreh et al., 1983). Im Gegensatz zur CRVO ist für Patienten mit BRVO beschrieben, dass der venöse retinale Abstrom durch Kollateralen aufrecht erhalten werden kann, was grundsätzlich mit einem besseren Visus einhergeht (Kreutzer et al., 2008; Im et al., 2002; Christoffersen und Larsen, 1999). Generell haben Patienten mit BRVO eine gute Visusprognose. Ohne Therapie entwickeln 50-60% einen Visus von mindestens 20/40 (Rehak und Rehak, 2008) und 70% der Betroffenen erfahren einen Visuszugewinn von zwei oder mehr Linien auf ETDRS-Visustafeln (Kniestedt und Stamper, 2003) im ersten Jahr nach dem Verschlussereignis (Yau et al., 2008).

1.1.2 Risikofaktoren für RVO

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung retinaler Venenverschlüsse sind das Alter der Betroffenen (Hayreh et al., 1994, Yasuda et al., 2010), die arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie (O'Mahoney et al., 2008, Turello et al., 2009). Der Diabetes mellitus konnte ebenfalls als signifikanter Risikofaktor für die RVO-Genese ermittelt werden. O'Mahoney et al. (2008) wiesen jedoch darauf hin, dass dies nicht für alle von ihnen analysierten Studien zutraf. Ferner fanden sie heraus, dass nur das Auftreten der CRVO, nicht das der BRVO, signifikant mit einem Diabetes assoziiert war. In einer Metaanalyse von Rehak et al. (2009) konnte klar gezeigt werden, dass das Anti-Phospholipid-Syndroms (APS) signifikant häufiger bei Patienten mit RVO zu finden ist. Gleiches gilt für die Faktor-V-Leiden-Mutation. Jedoch besitzt sie nur einen geringen Einfluss auf die RVO-Entstehung (Rehak et al., 2008). Wong et al. (2005) beschrieben in einer Querschnittstudie den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Auftreten von retinalen Venenverschlüssen. Dazu zählen das Vorliegen von Plaques in der Arteria carotis, der BMI (Body Mass

Index), der Plasma-Fibrinogenspiegel, das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, arteriovenöse Engstellen und Einengungen der Arteriolen. Ob die Arteriosklerose Ursache der RVO ist oder ob sie nur mit den gleichen Risikofaktoren einhergeht, wird derzeit diskutiert (Di Capua et al., 2009).

Darüber hinaus befinden sich zahlreiche weitere Risikofaktoren in der Diskussion. So wurden in verschiedenen Studien eine erhöhte Blutviskosität (Sofi et al., 2007), systemische Vaskulitiden (Prisco et al., 2002), Hyperhomocysteinämien (Chua et al., 2005), intraokuläre Druckerhöhungen (Nenciu et al., 2005), erhöhte PAI-1- und Lipoprotein a- Spiegel als Risikofaktoren für das Auftreten einer RVO ermittelt (Marcucci et al., 2001). Ob thrombogene Faktoren bei jüngeren Patienten eine größere Rolle in der Entstehung retinaler Venenverschlüsse spielen, ist umstritten (Lahey et al., 2002; Larsson et al., 1999; Cruciani et al., 2003; Ciardella et al., 1998). Für ein unterschiedliches Risikoprofil von BRVO und CRVO gibt es nur schwache Hinweise. Zwar berichten Appiah und Trempe (1989) und Turello et al. (2009) von signifikant unterschiedlichen Risikofaktoren zwischen den beiden RVO-Entitäten, doch zeigen viele Studien einen signifikanten Einfluss der meisten untersuchten Risikofaktoren sowohl für BRVO als auch für CRVO-Patienten (O'Mahoney et al., 2008; Weger et al., 2002; Simons und Brucker; 1997; Kir et al., 1997).

1.1.3 RVO-Therapie ohne Anti-VEGF-Präparate

Die bisherigen Therapiemöglichkeiten retinaler Venenverschlüsse umfassen ein breites Spektrum von Methoden, die lokal oder systemisch, konservativ oder chirurgisch, invasiv oder nichtinvasiv in den Organismus eingreifen. Da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine signifikanten Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen mittels kausalen Therpiestrategien umzusetzen waren, konzentriert sich die Therapie der RVO auf die Behandlung der Komplikation Makulaödem und Neovaskularisation (Yau et al., 2008). Während dass Makulaödem direkt mit einer Visusabnahme einhergehen kann, führen die Neovaskularisationen zur Glaskörperblutung, Netzhautablösung und Sekundärglaukom die ihrerseits eine Visusabnahme bis zur Erblindung zur Folge haben (Parodi und Bandello, 2009; Mohamed et al., 2007).

Generell existieren vier Therapieansätze, die einzeln und in Kombination Anwendung finden:

1. Lasertherapie
2. Intravitreale Kortikosteroidtherapie
3. Kausale Thearpien: Fibrinolyse, Antikoagulation und Hämodilution
4. Chirurgische Techniken

1.1.3.1 BRVO-Therapie ohne Anti-VEGF-Präparate

Lasertherapie

Seit Veröffentlichung der Arbeiten von The Branch Vein Occlusion Study Group (Anon., 1984) war die Macula Grid Lasertherapie die einzige den Visusverlust aufhaltende Therapieoption. Diese basiert auf der kontrollierten, randomisierten Studie an 139 Patienten mit BRVO-bedingtem Makulaödem und einem Visus $\leq 20/40$ und einer Verschlussdauer von mehr als drei Monaten. Für die mit Lasertherapie behandelten Patienten konnte ein signifikant besserer Visus drei Jahre nach Therapiebeginn im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Die Repräsentativität der Studie wurde jedoch in Frage gestellt, da mit den Einschlusskriterien „Visus $\leq 20/40$ “ und „kein Anhalt für retinale Ischämie oder foveale Blutung“ mehr als zwei Drittel der gewöhnlichen BRVO-Patienten von der Studie ausgeschlossen worden waren (Parodi und Bandello, 2009). Die Folgen der Ischämie, wie das Auftreten von Neovaskularisationen und Glaskörperblutungen, konnten durch den Einsatz der Scatter Laser Photocoagulation reduziert werden. Aufgrund von Nebenwirkungen empfahlen die Autoren jedoch den Einsatz bis zum Auftreten der ersten Neovaskularisationen hinauszuzögern (Anon., 1986).

Intravitreale Therapie mit Kortikosteroiden

Mit der Injektion des Kortikosteroides Triamcinolonacetonid in den Glaskörper (IVTA = Intravitreal Triamcinolone Acetonide) können antiödematöse, antiangiogene und visusverbessernde Effekte erzielt werden (Krepler et al., 2005; Jonas, 2005a; Cekic et al., 2005). Verglichen mit der früher durchgeführten systemischen Gabe, hat die

IVTA-Therapie zwar weniger Nebenwirkungen, trotzdem verbleibt bei einem moderaten Therapieerfolg ein nicht unerhebliches Risiko für Augeninnendruckerhöhung, Kataraktbildung, sterile und infektiöse Endophthalmitiden, Glaskörperblutungen und traktive Netzhautablösungen (Ozkiris und Erkiliç, 2005; Jonas et al., 2005b). Ob das Komplikationsrisiko durch wiederholte Injektionen beeinflusst wird, ist unklar (Jonas, 2005a). Die bislang durchgeführten Arbeiten waren retrospektiv, mit begrenzter Fallzahl, untersuchten Patienten mit unterschiedlichem Alter des Makulaödems, wiesen kurze Nachbeobachtungszeiträume auf und zeigten zum Teil keine Trennung in ischämische und nicht ischämische BRVO. Die erste randomisierte Multicenterstudie (SCORE) an 403 BRVO-Patienten, die den Effekt von IVTA mit dem der Grid Lasertherapie verglich, zeigte keine Visusverbesserungen durch IVTA bei Patienten mit BRVO, dafür aber mehr Nebenwirkungen in der Gruppe mit einer IVTA Dosierung von 4mg (Scott et al., 2009a).

Eine neue Technik der Kortikosteroidbehandlung stellt das Einbringen eines Dexamethason-Implantats dar. Hierdurch können kleinere Steroidmengen über einen längeren Zeitraum freigesetzt werden. Eine erste Studie zeigte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikante Visusverbesserungen (Kuppermann et al., 2007). Ob die Nebenwirkungsrate durch die Verwendung eines Implantates maßgeblich reduziert werden kann, bleibt abzuwarten.

Weiterhin sind Kombinationstherapien aus Grid Laser und IVTA durchgeführt worden. Die Hypothese den schnellen, aber kurz andauernden Effekt von IVTA durch den später einsetzenden, aber nachhaltigeren Effekt der Grid- und Subthreshold-Lasertherapie zu verstärken, wurde von verschiedenen Autoren geprüft. Es zeigten sich signifikante Visusverbesserungen und Abnahmen der Netzhautdicke. Eine generelle Therapieempfehlung konnte jedoch noch nicht gegeben werden. (Riese et al., 2008; Parodi et al., 2008). Die Kombination von IVTA und Vitrektomie hat keine weitere signifikante Visusverbesserung zur Folge (Uemura et al., 2009).

Kausale Therapien

Weitere Therapieansätze, wie der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern wie Ticlopidin (Houtsmuller et al., 1984) oder Troxerutin (Glacet-Bernard et al., 1994), zeigten zwar signifikante Visusverbesserungen oder

Netzhautdickenreduktionen, konnten sich jedoch aufgrund verschiedener Limitationsfaktoren der Studien nicht durchsetzen (Parodi und Bandello, 2009; Rehak und Rehak, 2008). Für die Hämodilutionstherapie konnte in drei durchgeführten randomisierten klinischen Studien (Chen et al., 1998; Hansen et al., 1988; Poupard et al., 1986) eine signifikante Verbesserung des Visus demonstriert werden. Jedoch wurden alle bislang durchgeführten Studien immer in Kombination mit anderen Therapieverfahren durchgeführt, sodass der Hämodilutionseffekt schwer ermittelt werden kann (McIntosh et al. 2007).

Chirurgische Techniken

Von den chirurgischen Interventionen zur Therapie der BRVO wurde bislang nur für die Pars Plana Vitrektomie ein makulaödemreduzierender und visusverbessernder Therapieeffekt ermittelt (Tachi et al., 1999). Die hinsichtlich der BRVO-Pathogenese sinnvoll erscheinende Dissektion der arteriovenösen Adventitia zeigte uneinheitliche Effekte auf den Visus (Mason et al., 2004; Yamamoto et al., 2004, Bearely und Fekrat, 2004). In Kombination mit rtPA konnten, vor allem bei frühzeitiger venöser Dekompression, ein signifikanter Visusgewinn und eine erhöhte Reabsorption der retinalen Blutung gezeigt werden (Garcia-Arumi et al., 2004).

1.1.3.2 CRVO-Therapie ohne Anti-VEGF-Präparate

Lasertherapie

The Central Vein Occlusion Study Group (Anon., 1995a) fand heraus, dass die frühzeitige panretinale Laserbehandlung weder bei Patienten mit ischämischer noch bei Patienten mit nicht ischämischer CRVO die Entwicklung von Neovaskularisationen verhindert. Stattdessen sollten regelmäßige Funduskontrollen und Gonioskopie zum Ausschluss von Neovaskularisationen erfolgen. Erst bei Auftreten einer Rubeosis iridis oder Neovaskularisationen der Netzhaut oder im Kammerwinkel sollte eine unverzügliche Laserbehandlung durchgeführt werden. Die Macular Grid Lasertherapie zeigte zwar Reduktionen des Makulaödems bei nicht ischämischer Retina, die Therapie verblieb jedoch ohne Effekt auf den Visus. Ein

möglicher Visusgewinn zeichnete sich nur bei Patienten vor dem 65. Lebensjahr ab (Anon., 1995b).

Intravitreale Kortikosteroide

Für die Wirksamkeit intravitrealer Steroide bei CRVO-bedingtem Makulaödem gab es bisher nur geringe Evidenz (Gewaily und Greenberg, 2009). Bisherige Studien waren retrospektiv mit kleiner Fallzahl und ohne Kontrollgruppe durchgeführt worden (Mohamed et al, 2007). Die Ergebnisse der bislang größten diesbezüglich durchgeführten Studie (SCORE) zeigen für Patienten mit CRVO eine signifikante Visusverbesserung von 15 oder mehr Buchstaben im ETDRS-Visus zwölf Monate nach Therapiebeginn, unabhängig davon ob mit 1 oder 4 mg Triamcinolone behandelt wurde. Jedoch ist bei höherer Dosierung die Rate an Augeninnendruckentgleisungen und Kataraktbildungen höher (Ip et al., 2009). Die Vor- und Nachteile der IVTA-Therapie bei CRVO entsprechen im Wesentlichen denen der IVTA-Therapie bei BRVO (Patel et al.2008, Jonas et al., 2005b).

Eine neue Applikationsform sieht die Implantation eines Fluocinolone Acetonide Implantates vor. In der 14 Patienten umfassenden, prospektiven Studie von Ramchandran et al. (2008) fanden sich nach 12 Monaten signifikante Visusverbesserungen und signifikante Rückgänge des Makulaödems. In allen Augen kam es jedoch zur Kataraktbildung und zur Erhöhung des intraokulären Druckes, welche durch Kataraktoperationen und medikamentöse oder chirurgische Druckentlastung behandelt werden mussten.

Chirurgische Techniken

Eine chirurgische Technik zur Sicherstellung des venösen Abflusses erfolgt durch die Herstellung chorioretinaler Anastomosen. Durch sie soll das zentralvenöse Blut retrograd und transretinal abgeleitet und somit der durch die venöse Stase hervorgerufenen Ödembildung und der retinalen Minderperfusion entgegengewirkt werden (Leonard et al., 2003). Das Verfahren benutzt einen Nd: Yttrium-Aluminium-Granat Laser (YAG-Laser), um die Bruch'sche Membran und die angrenzenden Astvenen zu zerstören. Für Patienten mit nicht ischämischer CRVO konnte eine signifikante Visusverbesserung erreicht sowie die Konversionsrate in die ischämische Form verringert werden (McAllister et al., 2010). Über die Rate erfolgreicher Anastomierungen gibt es in der Literatur von einander abweichende Angaben. So wird die Anastomosierungsrate mit 38% (Fekrat et al., 1998) und 100% (Leonard et al., 2003) angegeben. Andere Versuche, wie die transretinale Venenkanülierung, verliefen ebenfalls mit unterschiedlichem Erfolg (Peyman et al., 1999; Mirshahi et al., 2005). Die Liste der sofortigen und später auftretenden Nebenwirkungen reichte von intra-, subretinalen und Glaskörperblutungen über fibrovaskuläre Proliferationen, traktive Netzhautablösungen bis zu sekundären Neovaskularisationen.

Die Vitrektomie mit ILM-peeling beruht auf der Annahme, dass für ein persistierendes Makulaödem das Vorhandensein der inneren Grenzmembran notwendig ist (Hikichi et al., 1995; Kado et al., 1990). Eine retrospektive Studie konnte Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen durch Vitrektomie mit Peeling der Membrana limitans interna nachweisen (Mandelcorn und Nrusimhadevara, 2004). Ein chirurgisches Verfahren, das zusammen mit der Vitrektomie zur Verbesserung des venösen Abflusses in CRVO-erkrankten Augen eingesetzt wird, ist die Radial Optic Neurotomy (RON). Es wird angenommen, dass durch dieses Verfahren der Druck auf die Zentralvene im Bereich der Lamina Cribrosa gemindert werden kann (Opremcak et al., 2001). Nach der Glaskörperentfernung wird ein einzelner radialer Schnitt zur Relaxierung des skleralen Ringes nasalseitig durchgeführt. Die Theorie (Hayreh et al., 2002; Hayreh 2004) sowie der Erfolg in der Praxis (Weizer et al., 2003; Martínéz-Jardón et al., 2005) sind umstritten. Die Nebenwirkungen umfassen hier das Auftreten von Blutungen, Neovaskularisationen, Gesichtsfeldausfällen und Netzhautablösungen.

Kausale Therapien

Rheologisch wirksame Agenzien, wie Troxerutin, Ticlopidin und Pentoxifylline, zeigten Visusverbesserungen (Glacet-Bernard et al., 1994; Houtsmuller et al., 1984; De Sanctis et al., 2002). Schwachstellen diesbezüglicher Studien waren jedoch kleine Patientenzahlen und kurze Nachbeobachtungszeiten. In einer kontrolliert randomisierten Studie untersuchten Kohner et al. (1974) das Fibrinolytikum Streptokinase mit anschließender Warfarintherapie hinsichtlich der Visuseffekte bei Patienten mit CRVO. Zwar ließ sich nach einem Jahr ein signifikanter Unterschied in der behandelten Gruppe im Vergleich zu der Placebogruppe feststellen, bei einigen Patienten traten jedoch massive Glaskörperblutungen auf. Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere prospektive Studie, in der ebenfalls gravierende Nebenwirkungen auftraten, bestätigt (Elman, 1996). In einer prospektiven randomisierten und kontrollierten Multicenterstudie wurde der Einsatz von niedrig dosiertem rtPA mit der Hämodilution verglichen. Hier zeigte sich eine klare Überlegenheit der rtPA-Therapie über die Hämodilution (Hattenbach et al., 2009). Die Wirksamkeit der Hämodilutionstherapie bei Patienten mit CRVO ist umstritten. Einige randomisierte und kontrollierte Studien haben für die Hämodilutionstherapie zur Verbesserung der Mikrozirkulation signifikante Verbesserungen des Visus und der arteriovenösen Passagezeit nachgewiesen (Wolf et al., 1994; Poupard et al., 1986). Eine andere randomisierte und kontrollierte Studie konnte keinen Effekt der Hämodilutionstherapie auf den Visus oder die Entwicklung von Neovaskularisationen feststellen (Luckie et al., 1996).

Trotz etablierter Standardverfahren, wie der Lasertherapie, und einigen vielversprechenden Therapieoptionen, wie der intravitrealen Kortikosteroidgabe, existiert keine einheitliche Meinung in der Therapie von Zentralvenen- und Astvenenverschlüsse. Dies führt zu uneinheitlichen Strategien in der ophthalmologischen Behandlung, was eine Umfrage zum aktuellen Therapiestandard der retinalen Zentral- und Astvenenverschlüsse deutlich macht (Höh et al., 2007). Eine in funktioneller Hinsicht und im Nebenwirkungsspektrum überragende Therapieoption ist bislang nicht verfügbar.

1.2 Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem

1.2.1 Diabetische Retinopathie - Definition, Epidemiologie, Klassifikation, Pathogenese und Risikofaktoren

Die diabetische Retinopathie (DR) ist eine progressive Komplikation der diabetischen Grunderkrankung, die durch Mikroangiopathie der Netzhaut zu einem Verlust an Sehschärfe (Williams et al., 2004) und Lebensqualität (Davidov et al., 2009; Brown et al., 1999) führt.

In den entwickelten Ländern stellt die DR die Hauptursache für Visusverlust und Erblindung dar (Williams et al., 2004, Shah, 2008). Für Deutschland wird angenommen, dass in der Altersgruppe 55 bis 74 Jahre 270000 Menschen pro Jahr an Diabetes Typ 2 erkranken (Rathmann et al., 2009). Statistisch gesehen wird jeder zweite Typ 1 Diabetiker und ca. jeder dritte Typ 2 Diabetiker eine visusbedrohende Retinopathie entwickeln (Einarsdóttir und Stefánsson, 2009). Bereits 20 % aller Patienten mit Typ 2 Diabetes haben zum Zeitpunkt der Diabetes-Erstdiagnose eine Retinopathie (Morello, 2007). Bei Typ 1 Diabetikern stellt die DR sogar die häufigste Komplikation der Diabeteserkrankung dar. 20 Jahre nach einer Diabetes-Erstdiagnose weisen über 95% der Typ 1 und über 50-80% der Typ 2 Diabetiker eine Retinopathie auf (Lang, 2007b). Ein klinisch signifikantes Makulaödem (CSME) entwickeln 15% aller Typ 1 und 25% aller Typ 2 Diabetiker nach 15 Jahren Krankheitsdauer (Lang, 2007b). 30 Jahre nach einer Diabetesmanifestation leiden 70% der Typ 1 Diabetiker an der proliferativen Form der DR (Orchard et al., 1990). Die Schwierigkeit der Einteilung der DR zeigt sich in einer Vielzahl von Klassifikationen, von denen einige die Pathologie, andere die klinische Erscheinung hervorheben. Grundsätzlich wird die DR in die zwei Gruppen „nicht proliferative diabetische Retinopathie“ (NPDR) und „proliferative diabetische Retinopathie“ (PDR) eingeteilt. Zusätzlich wird die NPDR in die Stadien milde, mäßige und schwere NPDR unterteilt (Yam und Kwok, 2007). Die von der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) entwickelte Schweregradskala beurteilt den Funduskopiebefund der DR und stellt eine Modifikation der Airlie House

Classification dar (Anon., 1981). Das Kriterium für eine milde NPDR ist das Vorhandensein von mindestens einem Mikroaneurysma. Mikroaneurysmen sind lokale, sackförmige Erweiterungen einer Kapillare (Cogan et al., 1961). Eine mäßige NPDR liegt vor, wenn zusätzlich intraretinale Blutungen, venöse Kaliberschwankungen, harte Exsudate (intraretinale Lipoproteinablagerungen), Cotton wool spots (ischämische Mikroinfarkte der retinalen Nervenfasern) oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien vorhanden sind. Eine schwere NPDR setzt den Nachweis von intraretinalen mikrovaskulären Anomalien, venösen Kaliberschwankungen und Cotton wool spots in mehr als zwei Netzhautquadranten voraus. Die PDR ist gekennzeichnet durch prä- oder intraretinale Gefäßneubildungen, die von der Sehnervpapille (NVD= NeoVascularisation at the Disc) oder einem anderen Punkt der Netzhaut (NVE= NeoVascularisation Elsewhere) ausgehen (Anon., 1991). Der natürliche Verlauf und die funduskopische Erscheinung der genannten Einteilungskriterien wurden von Feman (1974) beschrieben. Obwohl die Einteilung den internationalen Goldstandard darstellt, ist sie weder einfach noch praktikabel. Die unterschiedlichen Abstufungen orientieren sich nicht an der klinischen Behandlung und sind darüber hinaus in der klinischen Untersuchung schwer voneinander abgrenzbar (Fong et al., 2004). Deshalb wurde von der Global Diabetic Retinopathy Group auf dem internationalen Ophthalmologenkongress in Sydney 2002 eine modifizierte Terminologie für die DR vorgestellt (Wilkinson et al., 2003). Eine weitere, ebenfalls klinisch orientierte Klassifikation unterteilt die DR in „background“, „preproliferative“, „proliferative retinopathy“ und „advanced eye disease“ (Shah, 2008; Watkins, 2003).

Die Pathogenese der DR ist ein multifaktorieller Prozess (Haritoglou et al., 2006), in dem Lipidablagerungen, Veränderungen der Signaltransduktion und Wachstumsfaktoren eine zentrale Position einnehmen (Yamagishi et al., 2008; Amadio et al., 2008; Adamis et al., 1994). Hauptursache ist die Hyperglykämie, die extrazellulär zur nichtenzymatischen Bildung von Lipiden, sogenannten Advanced Glycation Endproducts (AGE), führt (Yamagishi et al., 2005) und bei intrazellulärer Stoffwechselung Einfluss auf die Signaltransduktion nimmt (Koya und King, 1998). Eine Schlüsselfunktion in der intrazellulären Signaltransduktion kommt der Proteinkinase C Beta (PKC-Beta) zu (Ways und Sheetz, 2000). Deren Aktivierung ist mit vielen hyperglykämievermittelten Komplikationen assoziiert (Inoguchi et al., 1992;

Bursell und King, 1999). Eine Aktivierung der PKC mündet in Permeabilitätssteigerung, Endothelzellaktivierung, Herabsetzung des retinalen Blutflusses, Leukozytenadhäsion und einer gesteigerten Expression von Wachstumsfaktoren, wie VEGF (Idris und Donnelly, 2006). Die hyperglykämiebedingte Ablagerung von AGE initiiert eine Radikalbildung und fördert damit durch oxidativem Stress vaskuläre Komplikationen (Giugliano et al., 1996; Jakus und Rietbrock, 2004). Im Tierversuch sind AGE-Erhöhen mit einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke assoziiert (Canning et al., 2007). Die Dysfunktion der Blut-Retina-Schranke ist Voraussetzung für das diabetische Makulaödem (DME) (Bhagat et al., 2009). Die Expression vom Wachstumsfaktor VEGF durch AGE ist in verschiedenen Studien nachgewiesen worden (Lu et al. 1998; Kim et al. 2000). Die gesteigerte VEGF- Expression ist somit das Resultat von hyperglykämiebedingten AGE-Ablagerungen und vermehrter PKC-Aktivierung. VEGF führt zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke, zu neuronaler Degeneration und zu Neovaskularisationen und damit zur PDR (Zhang et al., 2009). Studien haben demonstriert, dass die Schwere der PDR mit dem VEGF-Spiegel korreliert und dass nach erfolgreicher Lasertherapie eine Reduktion des VEGF-Spiegels festzustellen ist (Aiello et al., 1994). Auf den Einfluss von VEGF auf das DME wird im nächsten Kapitel eingegangen.

Die Entwicklung einer DR kann durch interne und externe Faktoren begünstigt werden. Interne Faktoren, die das Risiko für das Ausbilden einer DR signifikant erhöhen, sind: hyperglykämische Stoffwechsellaage (van Leiden et al., 2003), Hypertension (van Leiden et al., 2002), Hyperlipidämie (van Leiden et al., 2002; Chew et al., 1996; Lyons et al., 2004), längeres Bestehen der Grunderkrankung (McKay et al., 2000; Mehlsen et al., 2009), höheres Lebensalter (Janghorbani et al., 2003), genetische Suszeptibilität (Esteves et al., 2008), Nephropathie und Proteinurie (Cruickshanks et al., 1993; Klein et al., 1984b), Schwangerschaft (Klein et al., 1990) und Insulinpflichtigkeit des Diabetes (Varma et al., 2007). Weniger konsistent in der Studienlage sind die externen Risikofaktoren: Nikotinabusus (Stratton et al., 2001, Moss et al., 1991), Alkoholabusus (McKay et al., 2000), Kataraktoperation (Ho et al., 2006), Wohnumfeld (Namperumalsamy et al., 2009) und die internen Faktoren Adipositas (van Leiden et al., 2002) und Geschlecht (Rani et al., 2009).

Yoshida et al. (2001) fanden heraus, dass die unzureichende Blutzuckereinstellung der Hauptrisikofaktor für die DR bei Typ 2 Diabetikern ist. Darüber hinaus fanden sie ein signifikant höheres DR-Risiko mit steigendem BMI. Im Widerspruch zu den Untersuchungen von Yoshida et al. (2001) fanden Klein et al. (1984a) bei Patienten mit Diagnosestellung jenseits des 30. Lebensjahres, dass ein niedriger BMI einen Risikofaktor für die DR darstellt. Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Diabeteserst diagnose unter 30 Jahre alt waren, ergab sich, dass Männer signifikant häufiger an PDR erkrankten als Frauen. Über das Geschlecht als Risikofaktor ist die Studienlage jedoch ebenso widersprüchlich. Rani et al. (2009) fanden, dass das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für die Entwicklung einer DR darstellt. Lim et al. (2008) fanden keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und diabetischer Retinopathie. Die ethnische Zugehörigkeit hat keinen Einfluss auf die Ausbildung einer DR (Lim et al., 2008; Haffner et al., 1993). Schwangerschaft ist in mehrfacher Hinsicht ein besonderer Risikofaktor für Diabetikerinnen. Neben erhöhten kongenitalen Fehlbildungen, Spontanaborten, dem Risiko für hypoglykämische oder ketoazidotische Episoden, Präeklampsie, vermehrten Harnwegsinfektionen und Polyhydramnion ist auch das Risiko für ein Auftreten bzw. für die Progression der DR gegeben (Golbert und Campos, 2008). In einer Studie von Rasmussen et al. (2008) erlitten 34% der schwangeren Diabetikerinnen ein Fortschreiten ihrer DR.

1.2.2 Diabetisches Makulaödem - Definition, Pathogenese und Risikofaktoren

Das diabetische Makulaödem (DME = Diabetic Macular Edema) ist die eigentliche Ursache für den Visusverlust bei DR (Scott et al., 2007). Es ist charakterisiert durch eine Permeabilitätserhöhung der Gefäße mit der Folge, dass Plasmapbestandteile, wie Lipoproteine, sich im Gewebe ansammeln und zu einem Ödem führen (Arevalo et al., 2009). Zwar kann ein DME zu jedem Zeitpunkt der diabetischen Retinopathie auftreten, doch nimmt dessen Inzidenz mit der Schwere des Diabetes zu. Es gelten die gleichen Risikofaktoren wie für die DR (Girach und Lund-Andersen, 2007).

Um den Schweregrad des DME in Worte zu fassen, hat die ETDRS Group (Anon., 1985) den Begriff des CSME (Clinically Significant Macular Edema = klinisch signifikantes Makulaödem) eingeführt. Ein Makulaödem ist dann klinisch signifikant,

wenn eine der folgenden Konditionen erfüllt ist: Netzhautverdickungen und/oder das Vorliegen von harten Exsudaten innerhalb eines 500µm Abstandes zum Zentrum der Makula. Diese harten Exsudate müssen ebenfalls mit Retinaverdickungen der angrenzenden Netzhaut verbunden sein. Neuere Klassifikationen teilen das DME in ein überwiegend retinovaskulär, ein traktives und ein DME, welches straff mit dem posterioren Glaskörper verbunden ist, ein (Bandello et al., 2003). Für den klinischen Gebrauch kann die Unterscheidung in fokal und diffus sinnvoll sein. Das fokale DME wird hervorgerufen durch lokal begrenzten Flüssigkeitsaustritt aus retinalen Mikroaneurysmen und dilatierten Kapillarabschnitten, das diffuse DME hingegen betrifft den Großteil der Makula (Bresnick, 1983). Einige Studien fanden, dass das fokale DME mit einer geringeren Netzhautdicke, einem besseren Visus und einer milder Form der Retinopathie einhergeht als das diffuse DME. Darüberhinaus gelangten einige Autoren zu dem Schluss, dass das diffuse DME refraktär gegenüber verschiedenen therapeutischen Bemühungen ist (Browning et al., 2008; Gandorfer, 2007).

Die Pathogenese des DME ist komplex und multifaktoriell. Voraussetzung für die DME-Entstehung ist die Integritätsstörung der Blut-Retina-Schranke, deren Aufgabe es ist, die neurosensorischen von den vaskulären Strukturen der Retina zu trennen (Bhagat et al., 2009; Do Carmo et al., 1998). Daraus resultiert ein erhöhter Flüssigkeitsstrom in die neurosensorische Retina, der zur Ödemiesierung und zur Akkumulation von AGE in den intraretinalen Schichten der Makula führt (Bhagat et al., 2009; Antcliff und Marshall, 1999). Vermittelt wird die Permeabilitätssteigerung durch den Wachstumsfaktor VEGF (Zhang et al., 2009), der neben der Ödemiesbildung (Seo und Park, 2009) und Neovaskularisationen die Minderperfusion retinaler Gefäße auslöst (Tolentino et al., 1996; Ishida et al., 2003). Es gibt jedoch auch Studien, die die Theorie der VEGF-vermittelten Schrankenstörung in Frage stellen, indem sie aufzeigen, dass eine neuronale Dysfunktion den vaskulären Schäden vorausgeht (Bhagat, 2009).

1.2.3 Therapie der DR ohne Anti-VEGF-Präparate

Stellenwert von Vorsorgeuntersuchungen in der DR-Therapie

Routinemäßige Augenuntersuchungen können helfen, asymptomatische, behandelbare Frühstadien der DR zu identifizieren. Derzeit werden umfassende Augenuntersuchungen bei Typ 2 Diabetikern unmittelbar nach der Diabeteserstdiagnose und bei Typ 1 Diabetikern ab einem Lebensalter von 10 Jahren drei bis fünf Jahre nach Erstdiagnose empfohlen. Danach sollten alle Patienten ohne Retinopathie, auf deren Neuauftreten hin, jährlich untersucht werden. Insbesondere für Patienten mit moderater bis schwerer NPDR können noch häufigere Untersuchungen sinnvoll sein (Yam und Kwok, 2007).

Internistische Therapie

Die Ergebnisse großer randomisierter und kontrollierter Studien haben gezeigt, dass die wichtigste therapeutische Maßnahme in der Behandlung der DR die Normalisierung der Blutglukose und der Blutdruckwerte darstellt (Anon., 1993; Anon., 1998). Eine intensive Kontrolle der Blutglukose reduziert das Risiko einer Retinopathie um 27% (Rodriguez-Fontal et al., 2009). Die intensive Kontrolle der Glykämie geht jedoch mit einem dreifach erhöhten Risiko für Hypoglykämien und einem 70% höheren Risiko für Ketoazidosen im Vergleich zur konventionellen Therapie einher (Egger et al., 1997). In diesem Zusammenhang sollte individuell abgeschätzt werden, ob ein stringent eingehaltener HbA1C-Wert < 6% sinnvoll ist. Insbesondere gilt dies für die Blutzuckereinstellung bei Kindern, Schwangeren, Patienten mit häufigen und schweren Hypoglykämien und alten Menschen (Shah, 2008).

Die Senkung der Blutdruckwerte auf unter 130/85 mmHg mittels ACE-Hemmer oder Beta-Blocker führte zu einer Reduktion der DR-Progression von 34% nach neun Jahren verglichen mit Hypertonikern, bei denen Blutdrücke bis 180/105 mmHg toleriert wurden (Anon., 1998). Es gibt Hinweise, dass ACE-Hemmer neben den positiven systemischen Effekten auch positive lokale Effekte auf den retinalen Blutfluss und die retinale Gefäßstruktur haben (Engler et al., 1991). Es konnte eine signifikante direkte Korrelation zwischen Angiotensin 2 und dem VEGF-Spiegel in der Glaskörperflüssigkeit gefunden werden (Funatsu et al., 2002). In einer kleinen

klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass durch ACE-Hemmer der VEGF-Plasmakörperspiegel gesenkt wird (Hogeboom van Buggenum et al., 2002). Der Vergleich größerer Studien über den Nutzen der ACE-Hemmer in der Therapie der DR zeigt inkonsistente Ergebnisse. Während die EUCLID-Studie (Chaturvedi et al., 1998) signifikante Effekte in der Reduktion der NPDR- und PDR-Progression durch Lisinopril beschreibt, konnte die UK Prospective Diabetes Study (Anon., 1998) diesen Effekt nicht bestätigen. In der Folge der Uneinigkeit über ACE-Hemmer wurde die DIRECT Studie gestartet (Sjølie et al., 2005), die den Effekt vom Angiotensin 2 Rezeptor Blocker Candesartan auf die DR untersuchen sollte. Obwohl keine statistisch signifikanten Effekte auf die DR-Inzidenz oder die DR-Progression gefunden wurden, deuten die positiven Effekte von Candesartan bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern auf einen möglicherweise langfristig signifikanten klinischen Einfluss hin (Shah, 2008).

Ein weiteres Standbein internistischer Therapie der DR ist der Einsatz von beta-Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktasehemmern. Klinische Studien zeigten, dass Simva-, Atorva- und Lovastatine die Ausbildung harter Exsudate und die DR-Progression bei Patienten mit Dyslipidämie reduzieren (Sen et al., 2002; Gupta et al., 2004; Li et al., 2009).

Die Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes- (FIELD) Studie konnte für den Lipidsenker Fenofibrat, unabhängig vom Lipidstatus, eine signifikante Reduzierung in der Notwendigkeit für Laserintervention bei DR-Patienten feststellen. Die DR-Progression nahm bei Patienten mit vorbestehender DR im Vergleich zur Placebogruppe signifikant ab (Keech et al., 2007).

Spezifische Therapien

Die Laserphotokoagulation wird mit dem Ziel durchgeführt, das Neuauftreten von Neovaskularisationen zu unterbinden oder deren Regression zu fördern. In der panretinalen Variante werden dazu ca. 2000 lokale Lasernarben gesetzt, die nur die zentrale Netzhaut mit der Sehnervpapille aussparen (Dowler, 2003). Dadurch wird eine verbesserte Restdurchblutung der Stelle des schärfsten Sehens erreicht. Nach Untersuchungen der Diabetic Retinopathy Study und der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) hat sich die panretinale Photokoagulation als Goldstandard in der Therapie der NPDR und PDR etabliert. So konnte das Risiko

von moderatem Visusverlust um 50% bei Patienten mit DME bei schwerer NPDR und PDR gesenkt werden (Anon., 1981; Anon., 1991). Bei 59 % der Patienten mit PDR kam es durch die Laserbehandlung zu einer Rückbildung der Neovaskularisationen innerhalb von 3 Monaten (Vander et al., 1991). In der Folge der ETDRS-Studienergebnisse wurden auch Leitlinien für die DME-Therapie erstellt. Für Mikroaneurysmen mit Flüssigkeitsverlust ins Gewebe wurde eine fokale Laserbehandlung empfohlen, für das diffuse DME oder das nicht perfundierte DME bei milder oder moderater NPDR eine Grid Laserbehandlung. Die Kombination von scatter und fokaler Lasertherapie wurde für Patienten mit schwerer NPDR und Patienten mit PDR vorgeschlagen (Bhagat et al., 2009). Der anatomische und funktionale Erfolg der Laserbehandlung war jedoch mangelhaft. Nur 3 % der Behandelten erfuhren eine Visusverbesserung von drei oder mehr Linien im ETDRS-Visus innerhalb von drei Jahren (Anon., 1985). Selbst bei mehrfacher Laseranwendung konnte das diffuse DME refraktär gegenüber der Behandlung verbleiben (Lee und Olk, 1991). Die Nebenwirkungen der panretinalen Photokoagulation umfassen Einschränkungen des Gesichtsfeldes, Nachtblindheit, Veränderungen des Farbsehvermögens, Exazerbation des DME, akutes Glaukom, traktive Netzhautablösung (Mohamed et al., 2007) und Visusverlust durch Atrophie des retinalen Pigmentepithels infolge von Lasernarben oder subretinaler Fibrosierung (Rutledge et al., 1993; Schatz et al., 1991). Darüber hinaus ist die Laserbehandlung eine retinazerstörende und oft schmerzhaftes Prozedur (Jorge et al., 2006; Dowler, 2003). Limitationen der Laserbehandlung können Glaskörperblutungen (Fong et al., 2004), traktive Netzhautablösungen oder das Vorliegen einer aktiven PDR sein (Shah, 2008). In der Weiterentwicklung der konventionellen Argon Lasertherapie wurden Dioden Laser erprobt. In den Untersuchungen zeigten sich vergleichbare Visus- und Netzhautdickenergebnisse (Akduman und Olk, 1997). Eine Weiterentwicklung des Diodenlasers stellt die subthreshold micropulse diode laser photocoagulation dar. In mehreren Studien konnte an kleinen Fallzahlen bereits ein positiver Effekt auf Visus und Netzhautdicke bei geringen oder keinen Nebenwirkungen der Laserbehandlung gezeigt werden (Friberg und Karatza, 1997; Sivaprasad et al., 2007). Fong et al. (2007) verglichen in einer randomisierten Studie die Mild Makula Grid Laser Therapie (subthreshold non visible Laser) mit der ETDRS-Lasertherapie. 263 Patienten mit zuvor unbehandeltem DME wurden nach der

Laserbehandlung ein Jahr lang beobachtet. Bei gleichem Effekt auf den Visus zeigte sich jedoch eine signifikant größere Reduktion der zentralen Netzhautdicke in der Gruppe, die mit konventionellem Laser behandelt wurde. Weitere Modifizierungen der Lasertherapie sind das temporal grid treatment (Shimura et al., 2004) und das triamcinolone assisted grid treatment (Shimura et al., 2007).

Glaskörperchirurgie

Die Vitrektomie basiert auf der Hypothese, dass im Glaskörper akkumulierte AGE ein Kollagen-crosslinking anregen, welches dann eine Traktion auf das zentrale Fundusareal auslöst (Bhagat et al., 2009). Weiterhin führt die Vitrektomie zu einer Verminderung der VEGF-Konzentration im Glaskörper (Fraser-Bell, 2008). Ein Entfernen der inneren Grenzmembran (Inner Limiting Membrane = ILM) soll die Ausbildung epiretinaler Membranen verhindern und helfen, eine vollständige Entfernung des Vitreus zu ermöglichen. Tatsächlich konnten Rosenblatt et al. (2005) und Gandorfer et al. (2000) über eine signifikante Netzhautdickenabnahme und eine DME-Auflösung nach dem ILM-peeling berichten.

Die Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study hat das Risiko und den Nutzen der frühzeitigen Vitrektomie mit der konventionellen Therapie bei Patienten mit Glaskörperblutungen und schwerer PDR untersucht. Die konventionelle Therapie sieht eine Vitrektomie vor, wenn die Glaskörperblutung über ein halbes bis ein Jahr persistiert. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass frühzeitig vitrektomierte Patienten öfter als konventionell behandelte Patienten über einen Visus von 10/20 vier Jahre nach der Therapie verfügen (Anon., 1988). Die Indikation für die Vitrektomie komplettiert das Einsatzgebiet der Laserbehandlung. Die Vitrektomie wurde mehrfach mit der Laserbehandlung verglichen. Es zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse sowohl für den Einfluss auf den Visus als auch für die Wirkung auf die Netzhautdicke (Thomas et al., 2005; Kumar et al., 2007). Das Nebenwirkungsspektrum der Vitrektomie umfasst den permanenten Visusverlust, die Kataraktbildung, Neovaskularisationsglaukom und Glaskörperblutung (Pavan et al., 1984; Benson et al., 1988; Tachi und Ogino, 1996).

Kortikosteroide

Kortikosteroide sind anti-inflammatorisch wirkende Substanzen, die eine Aktivierung des VEGF-Gens verhindern und damit eine Herunterregulation in der VEGF-

Produktion bewirken (Nauck et al., 1998). Bereits die subtenon oder peribulbäre Steroidinjektion zeigte einen positiven Effekt in der Therapie des DME (Bakri und Kaiser, 2005; Entezari et al., 2005).

Die intravitreale Gabe von dem sich langsam freisetzenden Kortikosteroid Triamcinolon (Intravitreal Triamcinolone Acetonide = IVTA) hat in großen klinischen Untersuchungen signifikante Verbesserungen des DME und des Visus erbracht (Jonas et al., 2005b; Gillies et al., 2006). Avitabile et al., 2005 sehen die IVTA-Therapie der Lasertherapie überlegen, die Arbeitsgruppe Diabetic Clinical Research Network hingegen wies signifikant bessere Ergebnisse nach Laserbehandlung nach (Elman et al., 2008). Letztere empfehlen den Einsatz von IVTA bei CSME erkrankten Augen nur, wenn in der Laserbehandlung keine Besserung auftritt. Über das Therapiedesign gibt es diverse Ansichten. Einige Studien empfehlen die IVTA-Gabe in der höheren Dosierung von 8 mg (Lam et al., 2007), andere Autoren berichten, dass die Kombination aus IVTA und Makula Photocoagulation drei Wochen später effektiver ist als eine isolierte IVTA-Gabe (Kang et al., 2006; Shimura et al., 2007).

Der therapeutische Effekt von Steroiden wird gewöhnlich innerhalb der ersten Woche nach Injektion bemerkt, erfordert jedoch bei vielen Patienten Reinjektionen um den Effekt auf Visus und Netzhautdicke zu halten (Bhagat et al., 2009). Mit steigender Anzahl an Injektionen, nimmt auch das Risiko für Nebenwirkungen zu. Diese umfassen in der IVTA-Therapie das Auftreten von Katarakten und Augeninnendruckerhöhungen sowie die injektionsspezifischen Nebenwirkungen der bakteriellen und sterilen Endophthalmitis, Netzhautblutung und -ablösungen (Cunningham et al., 2008).

Eine neue intravitreale Applikationsform von Steroiden durchläuft zur Zeit die Phase-III-Studie. Mittels Retisert, ein Fluocinolon-Implantat, soll eine längere und kontinuierlichere Abgabe der Steroiddosis im Augapfel unter Reduktion der Nebenwirkungen erfolgen. Bei 197 randomisierten Patienten wurden die Ergebnisse der kontinuierlichen Steroidabgabe durch ein Implantat mit denen der Lasertherapie verglichen. Obwohl das Implantat zu häufigerer DME-Reduktion führte und ein tendenziell besserer Visus erreicht wurde, zeigten sich doch einige den Einsatz limitierende Nebenwirkungen. So musste in 95% der phaken Augen eine Kataraktoperation und bei 35% entweder eine Filteroperation oder sogar die

Implantatentfernung durchgeführt werden, um den Augeninnendruck konstant zu halten (Bhagat et al., 2009). Eine Studie zum Sicherheitsprofil von intravitrealen Steroidimplantaten zeigte eine signifikante Komplikationsrate von Nebenwirkungen und empfiehlt die Verwendung geringerer Dosierungen (Holekamp et al., 2005).

Wachstumshormoninhibitoren

Somatostatinanaloga können direkt durch Somatostatinrezeptoren auf Endothelzellen und indirekt durch Inhibition des intrazellulären Signalweges die Angiogenese durch VEGF hemmen. Ein Somatostatin Analoga mit inhibitorischem und somit antiproliferativem Effekt auf Wachstumsfaktoren wurde in einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie bei Patienten mit schwerer NPDR oder früher PDR in Kombination mit einer konventionellen Therapie untersucht. Es zeigte sich eine Reduzierung der Notwendigkeit für Laserintervention und eine Reduktion der DR-Progression gegenüber allein angewendeter konventioneller Therapie (Grant et al., 2000). Erste Studien konnten nachweisen, dass das Somatostatinanalogon Octreotide sicher und effizient das Auftreten neuer Blutungen und den anhaltenden Visusverlust bei Patienten, bei denen die konventionelle Lasertherapie nicht erfolgreich war, verhindern kann. Weitere Untersuchungen zu Octreotide und dem noch potenteren SOM-230 sind jedoch notwendig (Krassas et al., 2007).

Andere Therapieansätze

Eine Reihe von alternativen Pharmakotherapien zeigte keine oder unzureichende klinische Erfolge, um für die Therapie der DR empfohlen zu werden. Dazu zählen Aldosereduktaseinhibitoren (Chung und Chung, 2005) und das Calcium Dobesilate (Haritoglou et al., 2009). Der Einsatz von AGE-Inhibitoren stellt einen kausal orientierten Therapieansatz dar und zeigte vielversprechende Erfolge (Stitt et al., 2002), bedarf jedoch noch umfassender Untersuchung (Metz et al., 2003).

1.3 RVO- und DR-Therapie durch VEGF-Blockade und der besondere Stellenwert von Bevacizumab

1.3.1 Angiogenese und deren Hemmung durch VEGF-Blockade

Im Gegensatz zur embryonalen Vaskulogenese, welche die in situ Differenzierung von endothelialen Prekursorzellen darstellt, beschreibt die Angiogenese die Ausbildung neuer Kapillaren aus bestehenden Blutgefäßen (Kaiser, 2006). Aus in vitro- und in vivo-Untersuchungen ist bekannt, dass die Angiogenese von Wachstumsfaktoren abhängig ist (Ferrara, 2004; Takahashi und Shibuya, 2005).

VEGF entsteht durch alternatives Exonsplicing aus acht Exons eines einzelnen Gens auf dem Chromosom 6p21.3 (Kaiser, 2006; Ferrara, 2001). Die Familie von Wachstumsfaktoren besteht aus VEGF-A bis VEGF-D und dem plazentaren Wachstumsfaktor (PlGF). Diese einzelnen Wachstumsfaktoren unterteilen sich, abhängig von der Anzahl gebundener Aminosäuren, in verschiedene Isoformen. Von VEGF-A gibt es mehrere Isoformen: kleine, durch die Zellmembranen diffundierende Isoformen, wie das VEGF 121, und größere Isoformen, wie das VEGF 189, die extrazellulär gebunden die Zellmembranen nicht durchdringen (Kaiser, 2006).

VEGF wird von RPE-, Ganglion-, Müller-, Perizyten, Glia-, glatten Muskel- und Endothelzellen sowie von Neuronen produziert (Zhang et al., 2009; Famiglietti et al., 2003; Murata et al., 1996).

VEGF ist an einer Reihe physiologischer Funktionen beteiligt. Bei Erwachsenen ist VEGF ein Überlebensfaktor für Endothelzellen. Es erhöht die Permeabilität und den Radius von Gefäßen (Símo und Hernández, 2008). In der Niere ist die Glomerulogenese streng VEGF-dosisabhängig (Eremina et al., 2003). VEGF hat Anteil an der Regeneration von Skelettmuskelzellen, dem kardialen Remodelling, der Wundheilung (Nissen et al., 1998) und dem enchondralen Knochenwachstum. Außerdem ist es wichtig für den weiblichen Zyklus (Ferrara, 2001; Takahashi und Shibuya, 2005). Neben diesen physiologischen Funktionen wird VEGF, speziell VEGF-A, mit neovaskulären Augenerkrankungen in Verbindung gebracht (Pieramici und Rabena, 2008). Erhöhte VEGF-Spiegel korrelieren direkt mit dem Ausmaß der

retinalen Ischämie und der damit verbundenen hypoxischen Gewebeschädigung (Aiello et al., 1995). Unter den Wachstumsfaktoren spielt VEGF die Hauptrolle bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) (Andreoli and Miller, 2007), in der PDR- und DME-Genese (Caldwell et al., 2003) und korreliert signifikant mit der Schwere des verschlussbedingten Makulaödems bei BRVO (Noma et al., 2008) und CRVO (Noma et al., 2009). Ein natürlicher Gegenspieler zum VEGF scheint der Pigment epithelium derived factor (PEDF) zu sein. Er ist in der Lage den angiogenen Effekt von VEGF auszugleichen (Barnstable und Tombran, 2004). Für niedrige PEDF-Spiegel wurde bereits bei Patienten mit DR eine Korrelation mit retinaler Neovaskularisation (Boehm et al., 2003) und erhöhter Gefäßpermeabilität nachgewiesen (Funatsu et al., 2006).

Gegenwärtig befinden sich zwei Anti-VEGF Präparate im klinischen Einsatz.

Ranibizumab (Lucentis, Novartis) ist ein Fab-Fragment von 48kDA (Fragment Antigen binding) und wurde entwickelt, um die neovaskuläre AMD zu behandeln. Ranibizumab bindet an alle Isoformen von humanem VEGF. Die Bindungsaffinität von Ranibizumab wird auf das zwanzigfache von der des Bevacizumab geschätzt (Pieramici und Rabena, 2008). Die Food and Drug Administration hat Ranibizumab 2006 für die Therapie der feuchten AMD zugelassen. Eine Reihe von Phase-III-Studien hat die Wirksamkeit der Ranibizumabbehandlung bei der choroidalen Neovaskularisation untersucht. Erstmals konnte eine Überlegenheit eines neuen Verfahrens im Vergleich zur Standardtherapie nachgewiesen werden (Rosenfeld et al., 2006a; Brown et al., 2006). Bei anderen Augenerkrankungen ist die Ranibizumabtherapie bislang unzureichend untersucht. In einer prospektiven randomisierten Studie an 126 Patienten mit DME verglichen Nguyen et al. (2009) wiederholte Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab mit der fokalen bzw. der Grid Lasertherapie. Ein signifikant besserer Visus wurde sechs Monate nach Injektion in der Gruppe der mit Ranibizumab behandelten Patienten nachgewiesen. In einer prospektiven Studie an 392 Patienten mit CRVO konnten ebenfalls signifikante Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen für Ranibizumab nachgewiesen werden (Brown et al., 2010).

Bevacizumab (Avastin, Genentech/Roche) wurde durch Humanisierung eines Maus-Anti-VEGF hergestellt. Wie Ranibizumab bindet es an alle Isoformen von VEGF.

Bevacizumab ist ein kompletter Antikörper mit 149 KDa und besitzt zwei Antigenbindungsstellen (Kaiser, 2006). Die unterschiedliche Größe von Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab wurde mit einer schlechteren Penetration durch die retinalen Schichten und einer besseren Persistenz durch die längere Halbwertszeit in der Retina in Verbindung gebracht (Pieramici und Rabena, 2008). Diese Befürchtung stützte sich auf eine frühere Studie, die ein schlechteres Penetrationsverhalten für komplette Antikörper im Gegensatz zu FAB-Fragmenten nachwies (Mordenti et al., 1999). Untersuchungen über das Penetrationsverhalten von Bevacizumab zeigten jedoch eine schnelle und vollständige Penetration durch alle Schichten (Sharar et al., 2006; Heiduschka et al., 2007). Im Tierexperiment zeigten Bevacizumab und Ranibizumab äquivalente Effekte auf die VEGF–Suppression (Klettner und Roider, 2008). Untersuchungen zur Pharmakokinetik von intravitrealem Bevacizumab konnten eine Halbwertszeit von 9,8 Tagen nachweisen (Krohne et al., 2008).

Ursprünglich wurde Bevacizumab für die Therapie des kolorektalen Karzinoms entwickelt und von der Food and Drug Administration dafür zugelassen. Bevacizumab wurde seitdem als adjuvante, systemische intravenöse Gabe bei Patienten mit Lungen-, Brust-, Glioblastoma und dem Nierenzellkarzinom eingesetzt (Hsu und Wakelee, 2009). Der intravenöse Einsatz in der Therapie okulärer Erkrankungen erfolgte in einer kleinen unkontrollierten Studie an Patienten mit neovaskulärer AMD. Dabei zeigte selbst die Dosierung von 5mg/kg nur milde oder transiente Nebenwirkungen, wie eine Blutdruckerhöhung. Es muss jedoch angemerkt werden, dass Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, Proteinurie oder Patienten unter antikoagulativer Therapie von der Studie ausgeschlossen wurden (Michels et al., 2005). Die rasante und umfangreiche Anwendung von Bevacizumab bei okulären Neovaskularisationen in der „breiten Masse“ der Bevölkerung ist auf die euphorisierenden Resultate der Ranibizumabtherapie zurückzuführen (Rosenfeld, 2006b). In der ophthalmologischen Praxis ist es der vierzigfache Preisunterschied der statt einer Ranibizumab- zu einer Bevacizumabtherapie führt (Pieramici und Rabena, 2008). Durch den Off Label Use von Bevacizumab erhielten nun Patienten außerhalb von Ranibizumabstudien eine Anti-VEGF-Therapie (Pieramici und Rabena, 2008). Die Sicherheit von Bevacizumab konnte aufgrund der Off-label-Behandlung bislang nur bedingt bestätigt werden (Fung et al., 2006; Wu et al., 2008b).

1.3.2 Bevacizumab bei Patienten mit DME

In pro- und retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass signifikante Visusverbesserungen und signifikante Reduktionen der zentralen Netzhautdicke in der Zeit zwischen einer Woche und drei Monaten nach der Behandlung mit Bevacizumab auftraten (Seo und Park, 2009; Ahmadiet al., 2008; Ozkirs, 2009). Arevalo et al. (2009) wiesen einer Multicenterstudie nach, dass funktionelle und anatomische Verbesserungen nach Bevacizumabinjektion in mehr als der Hälfte der Fälle bei Patienten mit DME auftraten. Der Höhepunkt wurde einen Monat nach der ersten Injektion erreicht und war unabhängig davon, ob Bevacizumab in der Dosierung von 1,25 oder 2,5 mg gegeben worden war.

Für Patienten mit diffusem DME nach erfolglosen Behandlungen mit Laser, IVTA oder Vitrektomie konnten signifikante Reduktionen der Netzhautdicke und signifikante Visusverbesserungen durch intravitreales Bevacizumab in prospektiven Studien beschrieben werden (Haritoglou et al., 2006). Diese Ergebnisse wurden von Kook et al. (2008) bestätigt. In einer großen prospektiven Phase-II-Studie wurde die Bevacizumabtherapie in unterschiedlicher Dosierung gegenüber der Lasertherapie und in Kombination mit der Lasertherapie untersucht (Scott et al., 2007). Verglichen mit der alleinigen Lasertherapie hatte die Gabe von Bevacizumab eine größere Reduktion der zentralen Netzhautdicke nach drei Wochen und eine größere Visusverbesserung über den Zeitraum der ersten zwölf Wochen zur Folge. Die Kombination aus fokaler Lasertherapie mit einmaliger Bevacizumabinjektion zeigte keine kurzzeitigen Verbesserungen.

Vergleichs- und Kombinationsstudien von Bevacizumab und IVTA erbrachten signifikante Wirkungsnachweise für die alleinige Bevacizumabtherapie oder deren Kombination mit IVTA. Ahmadiet al. (2008) zeigten, dass IVTA die Visusverbesserungen nach der ersten Injektion beschleunigt, im Verlauf der Behandlung jedoch keine additiven Effekte aufweist. Shimura et al. (2007) untersuchten Unterschiede der Bevacizumab- und IVTA-Therapie bei denselben Patienten, indem sie IVTA in das eine und Bevacizumab in das andere Auge injizierten. Eine Woche nach Injektion zeigten sowohl die IVTA- als auch die Bevacizumab-behandelten Augen eine signifikante Regression des DME, wobei die IVTA-behandelten Augen signifikant bessere Visus- und Netzhautergebnisse als die

mit Bevacizumab behandelten Augen aufwiesen. Gleiche Ergebnisse wurden 24 Wochen nach der Injektion gefunden. Paccola et al. (2007) konnten die Überlegenheit der IVTA- gegenüber der Bevacizumabtherapie bestätigen, mussten jedoch auch das signifikant gehäufte Auftreten von Augeninnendruckerhöhung unter IVTA-Therapie feststellen. Faghihi et al. (2008) konnten zeigen, dass die alleinige Bevacizumabtherapie oder deren Kombination mit IVTA zu einer signifikant größeren Reduktion der Netzhautdicke führt als die standardmäßig durchgeführte Laser Therapie.

1.3.3 Bevacizumab bei Patienten mit RVO

Die Evaluierung der Studienlage zum Thema Bevacizumab bei retinalen Venenverschlüssen gestaltet sich schwierig. Der Mangel an großen, prospektiven, randomisierten Studien sowie die Unterschiede im Dosisregime, der Verschlussdauer, der Nachbeobachtungszeit, dem Perfusionszustand von Retina und Makula und eventuelle Vorbehandlungen in den kleineren durchgeführten Studien erschweren den Vergleich. Einige Studien untersuchten die Zentralvenenverschlüsse gemeinsam mit den Astvenenverschlüssen, andere Studien betrachteten diese Entitäten separat. Für beide Entitäten der RVO konnte ein negativer Zusammenhang des Therapieerfolges mit steigendem Patientenalter ermittelt werden (Kondo et al., 2009; Ach et al., 2009). Höh et al. (2008) verglichen die Effekte der Bevacizumabinjektion auf Visus und Netzhautdicke von 36 Patienten mit BRVO mit 27 Patienten mit CRVO. Es wurde eine Injektion von 2,5 mg und Reinjektionen im Fall einer Persistenz oder des Wiederauftretens des Makulaödems im OCT-Befund durchgeführt. Eine signifikante Korrelation zwischen Visus- und Netzhautdickenveränderung wurde in der Gruppe BRVO festgestellt. Als positiver prognostischer Faktor für das Abtrocknen des Makulaödems bei Patienten mit BRVO wurde eine kurze Verschlussdauer und bei Patienten mit CRVO eine geringe Ausgangsnetzhautdicke ermittelt. Letzteres konnte durch Untersuchungen von Ach et al. (2009) bestätigt werden. Park und Ahn (2009) konnten die Höhe des VEGF-Spiegels im Glaskörper als signifikanten Einflussfaktor auf die Visusverbesserung und die Netzhautdickenreduktion nach Bevacizumabinjektion bei Patienten mit BRVO nachweisen. Höh et al. (2008) kamen zu dem Schluss, dass die Untersuchung mittels Optical Coherence Tomography (OCT) ein sinnvolles Kriterium

für die Entscheidung über weitere Bevacizumabinjektionen bei RVO-kranken Patienten darstellt. Auf dieser Basis könnten unnötige Reinjektionen vermieden werden. Eine ähnlich umfangreiche Studie wurde von Schaal et al. (2007) durchgeführt und zeigte vergleichbare Ergebnisse. In einer prospektiven Studie über die funktionellen und anatomischen Effekte von Bevacizumab bei Patienten mit BRVO und CRVO studierten Funk et al. (2009) 28 verschiedene intravitreale Wachstumsfaktor- und Cytokinkonzentrationen. Zum Vergleich wurden die intravitrealen Wachstumsfaktor- und Cytokinkonzentrationen bei Kataraktpatienten bestimmt. In den ersten beiden Monaten der Bevacizumabtherapie sanken die VEGF-Spiegel in den nicht messbaren Bereich. Als das Kriterium zur Reinjektion (Zunahme des Makulaödems oder Visusverlust) erreicht wurde, waren die VEGF-Spiegel jedoch wieder messbar. Die Abnahme der VEGF-Spiegel korrelierte mit der Netzhautdickenabnahme und der Visuszunahme. Signifikant erhöhte Spiegel von VEGF wurden bei der CRVO im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen. Die VEGF-Spiegel sanken durch die wiederholte Gabe von Bevacizumab unter das physiologische Niveau und stagnierten.

Die Anwendung von Bevacizumab in der Kombination mit Triamcinolon bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen wurde von Ehrlich et al. (2009) geprüft. Sie bietet keine Vorteile gegenüber der alleinigen Anwendung von Bevacizumab.

1.3.4 Bevacizumab bei Patienten mit BRVO

Zahlreiche pro- und retrospektive Studien konnten signifikante anatomische und funktionelle Verbesserungen nach intravitrealer Bevacizumabtherapie bei BRVO-bedingtem Makulaödem auf Visus und Netzhautdicke feststellen. Ergebnisse einer Phase-III-Studie (BRAVO) mit höherem Evidenzgrad liegen bislang nur für das Präparat Ranibizumab (Lucentis ®) vor (Campochiaro et al., 2010). Für Bevacizumab konnte eine signifikante Zunahme des Visus frühestens vier Wochen nach Therapiebeginn nachgewiesen werden (Ahmadi et al., 2009; Abegg et al., 2008), während die früheste signifikante Abnahme der Netzhautdicke schon einen Tag nach Therapiebeginn gesehen wurde (Kriechbaum et al., 2008). In vielen Untersuchungen konnte eine direkte Korrelation zwischen Visuszunahme und Netzhautdickenabnahme gefunden werden (Rensch et al., 2009b; Rabena et al., 2007). In einer prospektiven Studie von Jaissle et al. (2009) konnte gezeigt werden,

dass wiederholte Injektionen von Bevacizumab auch nach 48 Wochen zu signifikanten Verbesserungen von Visus und Netzhautdicke führen können. Um diesen Langzeiteffekt zu erreichen, kann eine große Anzahl an Reinjektionen erforderlich sein (Prager et al., 2009). Ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Dosierungen auf die Effekte Visus und Netzhautdicke konnte nicht festgestellt werden (Wu et al., 2008a). Um eine Progredienz des Makulaödems und einen erneuten Visusverfall zu verhindern, waren in allen durchgeführten Studien Wiederholungsinjektionen durchgeführt worden. Als wichtige prognostische Faktoren für den Erfolg der Bevacizumabtherapie bei BRVO-bedingten Makulaödemen konnten das Vorliegen von Makulaischämien und der Visusgewinn nach der ersten Bevacizumabinjektion identifiziert werden (Chung et al., 2008). Ein weiterer prognostischer Faktor für den Therapieerfolg konnte in einer Subgruppenanalyse von Kreutzer et al. (2008) ermittelt werden. Sie konnten nachweisen, dass nicht vorbehandelte Patienten einen signifikant größeren Gewinn an Visus sechs Monate nach der ersten Injektion im Vergleich zu vorbehandelten Patienten aufwiesen. Als Vorbehandlung betrachteten sie den Einsatz von pars plana Vitrektomie, Laserbehandlung und IVTA-Injektion. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Priglinger et al. (2007) fanden Kreutzer et al. (2008) keinen Einfluss der Verschlussdauer auf das funktionelle oder anatomische Ergebnis nach einer Bevacizumabinjektion. Der Vergleich einer frühzeitigen Bevacizumabinjektion, im Mittel neun Tage nach Verschlussereignis, mit einer späteren Behandlung, frühestens drei Monate nach Verschlussereignis, zeigte einen stärkeren Visusanstieg bei Patienten, die eine frühzeitige Behandlung erhielten (Rensch et al., 2009b). Bei Patienten mit BRVO erbrachte die Triamcinolonbehandlung gleiche Effekte auf Visus und Netzhautdicke wie die Bevacizumabtherapie. Jedoch wurden in der Bevacizumabtherapie weniger Nebenwirkungen beobachtet (Hou et al., 2009; Cheng et al., 2009).

1.3.5 Bevacizumab bei Patienten mit CRVO

Der Nachweis von signifikanten Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen durch die wiederholte Gabe von Bevacizumab bei Patienten, die an CRVO litten, konnte durch diverse Studien untermauert werden (Algreve et al., 2009; Rensch et al., 2009a; Hsu et al., 2007; Iturralde et al., 2006).

Einige Studien konnten zwar signifikante Verbesserungen der Netzhautdicke durch die Bevacizumabinjektion zeigen, stellten jedoch keine signifikante Verbesserung des Visus fest (Beutel et al., 2008; Moschos und Moschos, 2008). Für Ranibizumab konnten im Rahmen einer Phase-III-Studie (CRUISE) signifikante Visusverbesserungen und Reduktionen des Makulaödems nachgewiesen werden (Brown et al., 2010).

Die Subgruppenanalyse von Priglinger et al. (2007) ermittelte den funktionellen und anatomischen Effekt von Bevacizumab in Abhängigkeit von der Perfusionssituation und dem Verschlussalter. Sowohl für die Patienten mit ischämischer CRVO als auch für Patienten mit einem Verschluss von vor über drei Monaten wurden signifikant schlechtere Ausgangswerte im Visus gefunden. Trotzdem profitierten sie im gleichen Ausmaß wie auch Patienten mit nicht ischämischer Makula und Patienten mit einem Verschluss jünger als drei Monate von der Therapie. Wie schon bei den Patienten mit BRVO untersuchten Rensch et al. (2009a) den Effekt frühzeitiger Bevacizumabinjektion und fanden ein besseres Visusergebnis bei Patienten mit kurzer Verschlussdauer. Ferrara et al. (2007) fanden neben den beschriebenen Bevacizumabeffekten einen signifikant positiven Effekt auf die venösen Anomalitäten der Netzhaut. Die Ausbildung neuer Kollateralen wurde von ihnen nicht beobachtet. In der ersten Langzeituntersuchung an Patienten mit CRVO konnten Stahl et al. (2009) nachweisen, dass ein niedriger Ausgangsvisus und ein gutes Ansprechen zeitnah nach der ersten Injektion mit der Visusverbesserung zwei Jahre nach Bevacizumabtherapie korrelieren. Guthoff et al. (2009), Tao et al. (2009) und Wu et al. (2009) verglichen die Bevacizumab- und Triamcinolontherapie bei Patienten mit CRVO-bedingtem Makulaödem. Während Guthoff et al. (2009) eine signifikante Visusverbesserung weder nach Bevacizumabinjektion, noch nach Triamcinolonbehandlung nachweisen konnten, fanden Tao et al. (2009) und Wu et al. (2009) signifikante Visusverbesserungen bei beiden Behandlungsmethoden. Den entscheidenden Vorteil von der Bevacizumabbehandlung sahen alle drei Studien in der Vermeidung von Augeninnendruckentgleisungen unter Triamcinolon.

1.4 Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit

Um das Sehvermögen von Patienten, welches durch die DR oder eine RVO beeinträchtigt wurde, zu verbessern, wurden in der Universitätsaugenklinik Leipzig Injektionen mit dem Anti-VEGF-Präparat Bevacizumab durchgeführt. Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit lautete, den anatomischen und funktionellen Erfolg dieser neuartigen Therapie bei Patienten mit DR und RVO zu untersuchen. Unter Berücksichtigung der globalen Studienlage einerseits und den lokalen Gegebenheiten andererseits wurde überlegt, welche Einflussfaktoren mit dem Erfolg der Therapie in Verbindung gebracht werden können. Diese Überlegungen führten zur Generierung folgender Hypothesen:

1. Mit fortschreitender Nachbeobachtungszeit lässt der Behandlungserfolg von intravitreal appliziertem Bevacizumab nach.
2. Intravitreale Bevacizumabtherapie bei RVO und DR hat eine Visusverbesserung und eine Netzhautdickenabnahme zur Folge.
3. Patienten mit NPDR haben ein besseres funktionelles und anatomisches Ergebnis als Patienten mit PDR.
4. Patienten mit BRVO haben nach Bevacizumabinjektionen ein besseres funktionelles und anatomisches Ergebnis als Patienten mit CRVO.
5. Zeitnah nach dem Verschlussereignis therapierte Augen haben ein besseres funktionelles und anatomisches Ergebnis als jene mit weiter zurückliegendem Verschlussereignis.
6. Patienten mit einem Ausgangsvisus von $\leq 0,4$ logMAR sprechen besser auf die Bevacizumabtherapie an als Patienten mit einem Ausgangsvisus von >1 logMAR

2 Patienten und Behandlungsmethoden

2.1 Patienten

Die vorliegende Arbeit basiert auf retrospektiv erfassten Daten von Patienten, die im Zeitraum von März 2006 bis Juli 2007 eine oder zwei Bevacizumabinjektionen erhalten haben.

Für die Studie wurden 60 Augen von 60 Patienten der Klinik für Augenheilkunde der Universität Leipzig ausgewählt. Die Recherche in der klinikinternen Datenbank ergab, dass in dem gewählten Zeitraum 25 Patienten mit DR und 35 Patienten mit RVO mit intravitrealem Bevacizumab behandelt wurden. Von den Patienten mit DR wurden sechs aufgrund einer proliferativen DR behandelt und 19 aufgrund einer nicht proliferativen DR mit CSME. Ein Patient musste von den Berechnungen ausgeschlossen werden, da in diesem Fall spezielle Einflussgrößen den Therapieerfolg verhinderten. Der Patient wurde im Ergebnisteil als Ausreißer und mit der Nummer 58 hervorgehoben. Unter 35 Patienten mit RVO litten 19 an einer BRVO und 16 an einer CRVO.

Von diesen insgesamt 60 Patienten waren 34 männlichen (56,6%) und 26 weiblichen (43,3%) Geschlechts. Das Patientenalter betrug im Durchschnitt $64,7 \pm 13,7$ Jahre, mit einem Minimum von 22 und einem Maximum von 88 Jahren. Die Altersverteilung ist getrennt nach Patienten mit DR (im Mittel $61,2 \pm 16,4$) und Patienten mit RVO (im Mittel $67,1 \pm 10,9$) in Abb.1 dargestellt. Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Bevacizumabinjektion unter 40 Jahren alt waren, litten an Typ1 Diabetes. Ohne diese insgesamt drei Patienten wäre die Altersverteilung, d.h. das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Injektion in den Gruppen DR und RVO, identisch.

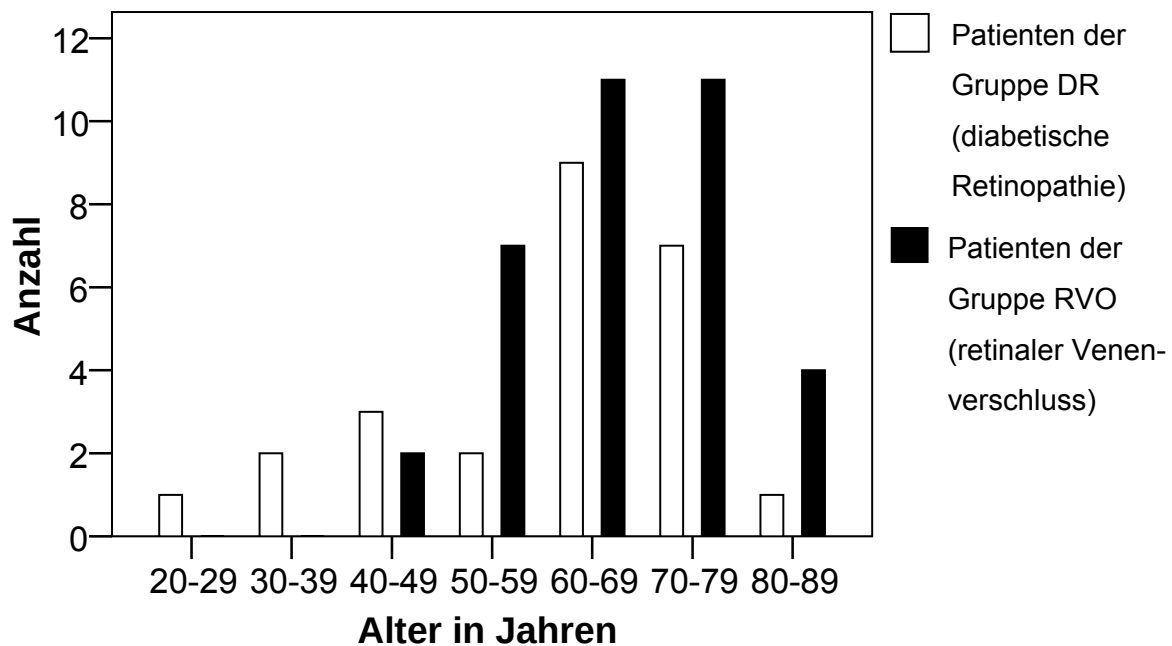


Abb.1 Altersverteilung der Patienten in den Gruppen DR und RVO

2.1.1 Patientengruppen

In die Prüfung der ersten Hypothese wurden alle 60 Patienten einbezogen. Für alle anderen Hypothesen wurden die Patienten nach der Pathogenese ihrer Augenerkrankung in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe „DR“, welche die Patienten einschloss, die eine diabetische Retinopathie aufwiesen, und eine Gruppe „RVO“, welche die Patienten beinhaltete, die einen retinalen Venenverschluss erlitten (Tab.1).

In der Gruppe „DR“ führte die Fundusuntersuchung zur Bildung der Subgruppe „Komplikation“ mit den Gliedern „NPDR mit CSME“ und „PDR“. Zur Untersuchung des Einflusses des Visus zur Ausgangsuntersuchung wurde die Subgruppe „Ausgangsvisus“ mit den Gliedern „schlechter Ausgangsvisus“, d.h. einem Visus in der Ausgangsuntersuchung von 1 logMAR und schlechter; „mittlerer Ausgangsvisus“, d.h. einem Visus in der Ausgangsuntersuchung zwischen 0,4 und 1 logMAR, und „guter Ausgangsvisus“, d.h. einem Visus in der Ausgangsuntersuchung von 0,4 logMAR und besser gebildet. Eine Erklärung der klinischen Messgröße Visus in logMAR erfolgt im Kapitel 2.2 „Klinische Messgrößen“. Die Gliederung der Subgruppe „Ausgangsvisus“ erfolgte nach dem Vorbild von Stahl et al. (2007).

In der Gruppe „RVO“ wurden die Einflussfaktoren Entität der Verschlusserkrankung, Verschlussdauer vor Therapiebeginn und Ausgangsvisus untersucht. Hinsichtlich der Art der Verschlusserkrankung wurde die Subgruppe „Entität“ mit den Gliedern „BRVO“ und „CRVO“ gebildet. Die Untersuchung der Verschlussdauer vor dem Therapiebeginn führte zur Bildung der Subgruppe „Verschlusszeit“ mit den Gliedern „kurze Verschlusszeit“, d.h. erste Injektion innerhalb der ersten drei Monate nach dem Verschluss; „mittlere Verschlusszeit“, d.h. erste Injektion innerhalb von vier bis sechs Monaten nach dem Verschluss; und „lange Verschlusszeit“, d.h. erste Injektion mehr als sechs Monate nach dem Verschluss. Die Einteilung der Glieder der Subgruppe „Verschlusszeit“ orientierte sich an den Studien von Stahl et al. (2007) und Priglinger et al. (2007). Die Prüfung des Einflussfaktors Ausgangsvisus in der Gruppe „RVO“ führte, wie in der Gruppe „DR“ beschrieben, zur Bildung der oben genannten Subgruppe „Ausgangsvisus“ mit den jeweiligen Gliedern. Die Verschlussdauer zum Zeitpunkt der Injektion wurde den Krankenakten entnommen.

Tab.1 Übersicht der untersuchten Gruppen, Subgruppen und Glieder

Gruppe	Subgruppe	Glieder
DR	Komplikation	NPDR mit CSME
		PDR
	Ausgangsvisus	schlechter Ausgangsvisus
		mittlerer Ausgangsvisus
		guter Ausgangsvisus
RVO	Entität	BRVO
		CRVO
	Verschlusszeit	kurze Verschlusszeit
		mittlere Verschlusszeit
		lange Verschlusszeit
	Ausgangsvisus	schlechter Ausgangsvisus
		mittlerer Ausgangsvisus
		guter Ausgangsvisus

Abkürzungen: DR = diabetische Retinopathie; NPDR = nicht proliferative DR, CSME = klinisch signifikantes Makulaödem, PDR = proliferative DR; schlechter Ausgangsvisus = Ausgangsvisus 1 logMAR und schlechter; mittlerer Ausgangsvisus = Ausgangsvisus zwischen 0,4 und 1 logMAR; guter Ausgangsvisus = Ausgangsvisus 0,4 logMAR und besser; RVO = retinaler Venenverschluss; BRVO = Astvenenverschluss; CRVO = Zentralvenenverschluss; kurze Verschlusszeit = erste Injektion innerhalb der ersten drei Monate nach dem Verschluss; mittlere Verschlusszeit = erste Injektion innerhalb von vier bis sechs Monaten nach dem Verschluss; lange Verschlusszeit = erste Injektion mehr als sechs Monate nach dem Verschluss

2.1.2 Patientenzahlen der Visus- und CRT-Untersuchungen

Bis auf wenige Ausnahmen nahm die Anzahl der Visus- und Netzhautuntersuchungen mit zunehmendem Abstand zum Behandlungsbeginn ab. Darüber hinaus waren nicht alle untersuchten Einflussgrößen vollständig in den Krankenakten notiert. Dies betraf v.a. die Untersuchung der Verschlusszeit. (Tab.2)

Tab. 2 Anzahl der Visus- und Netzhautuntersuchungen in Abhängigkeit von der Gruppe, Subgruppe und deren Gliedern sowie den Untersuchungszeiträumen U0 bis U3

Gruppe, Subgruppe und Glieder		Messgröße der Untersuchung							
		Visus				CRT			
		Untersuchungszeitpunkt							
		U0	U1	U2	U3	U0	U1	U2	U3
DR		25	21	14	9	19	11	10	0
Kompli- kation	NPDR mit CSME	19	15	10	4	17	10	9	0
	PDR	6	6	4	4	2	1	1	0
Aus- gangs- visus	guter Ausgangsvisus	7	6	3	5	6	2	3	0
	mittlerer Ausgangsvisus	13	11	7	2	11	8	5	0
	schlechter Ausgangsvisus	5	4	4	0	2	0	2	0
RVO		35	29	28	17	32	26	20	10
Entität	BRVO	19	17	14	9	19	16	11	7
	CRVO	16	12	14	8	13	10	9	3
Ver- schluss- zeit	kurze Verschlusszeit	12	8	11	5	12	8	7	4
	mittlere Verschlusszeit	10	9	10	6	10	7	7	4
	lange Verschlusszeit	9	8	5	3	8	8	5	1
Aus- gangs- visus	guter Ausgangsvisus	6	6	5	1	6	6	4	1
	mittlerer Ausgangsvisus	12	9	9	6	12	8	8	5
	schlechter Ausgangsvisus	17	14	14	10	14	12	8	4

Abkürzungen: U0 = Ausgangsuntersuchung, U1 = 6-12 Wochen nach der ersten Injektion, U2 = 13-28 Wochen nach der ersten bzw. zweiten Injektion, U3 = 29-44 Wochen nach der ersten bzw. zweiten Injektion, DR = diabetische Retinopathie; NPDR = nicht proliferative DR, CSME = klinisch signifikantes Makulaödem, PDR = proliferative DR; schlechter Ausgangsvisus = Ausgangsvisus 1 logMAR und schlechter; mittlerer Ausgangsvisus = Ausgangsvisus zwischen 0,4 und 1 logMAR; guter Ausgangsvisus = Ausgangsvisus 0,4 logMAR und besser; RVO = retinaler Venenverschluss; BRVO = Astvenenverschluss; CRVO = Zentralvenenverschluss; kurze Verschlusszeit = erste Injektion innerhalb der ersten drei Monate nach dem Verschluss; mittlere Verschlusszeit = erste Injektion innerhalb von vier bis sechs Monaten nach dem Verschluss; lange Verschlusszeit = erste Injektion mehr als sechs Monate nach dem Verschluss

2.2 Klinische Messgrößen

Visus

Der Visus wurde nach internationalen Normen unter Verwendung von Optotypen bestimmt. Alle erhobenen Visuswerte, die der Auswertung zugrunde liegen, entsprechen dem bestmöglichen Visus mit Korrektur. Da sich bei arithmetischer Skalierung des Visus ungleiche Stufen in der Empfindungsstärke ergeben, mussten die in der Klinik erhobenen und dokumentierten Visuswerte vor der Mittelung zuerst logarithmiert werden. Erst die Darstellung der logarithmierten Visuswerte ermöglichte einen objektiven Vergleich von Gewinn oder Verlust an Visus (Bach und Kommerell, 1998). Zwecks besserer Visualisierung wurde mit dem Betrag des logarithmierten Visuswertes, dem logMAR, gearbeitet.

MAR ist der Kehrwert des Visus (Minimum Angle Resolution). Bei der Mittelung des Auflösungsvermögens wurde der Logarithmus von MAR herangezogen (logMAR). Es gilt:

$$\text{logMar} = - \log \text{Visus}$$

Eine Abnahme der logMAR- Werte um 0,1 entspricht einer Visuszunahme von fünf gelesenen Buchstaben im ETDRS-Visus. Umgekehrt entspricht eine Zunahme der logMAR- Werte um 0,1 einer Visusabnahme von fünf weniger gelesenen Buchstaben im ETDRS-Visus.

Netzhautdicke

Die Netzhautdicke (CRT Central Retinal Thickness) wurde mit dem OCT 2 Stratus (Zeiss Humphrey Systems, Dublin, CA, USA) bestimmt. Mit dem optischen Kohärenztomographen ist es möglich, nichtinvasiv die Netzhautdicke zu ermitteln. Dabei erstellt das Gerät zweidimensionale Schnittbilder der Netzhaut mit einer Auflösung von ca. 10-20 µm. Mittels Interferometrie wird die Laufzeitverzögerung eines reflektierten, kohärenten Diodenlaserstrahls mit einer Wellenlänge von 840 nm zu einem Referenzstrahl ausgewertet und in eine Tiefenangabe der reflektierenden Schicht umgewandelt. Aus der Tiefeninformation und der Intensität des reflektierten Lichtes wird das Schnittbild erstellt (Hee et al., 1995). Es wurden mindestens zwei, maximal sechs Schnittbilder der Untersuchungsprotokolle ausgewählt und aus ihnen

die mittlere Netzhautdicke bestimmt. Die unterschiedliche Zahl der Schnittbilder, aus denen der Mittelwert der Netzhautdicke errechnet wurde, ergibt sich aus der Tatsache, dass die Untersuchung am OCT eine dynamische Untersuchung ist. Das heißt, durch Blinzeln oder unruhiges Sitzen des Patienten während der Untersuchung oder durch mangelhafte Makulazentrierung seitens des Untersuchenden kann es zu unscharfen oder falsch eingestellten Netzhautbildern kommen. Diese für die Arbeit unzureichenden Schnittbilder wurden nicht zu der Bestimmung der Netzhautdicke herangezogen.

2.3 Behandlungsmethoden

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien sowie Durchführung der Injektion

Alle Patienten wurden über den Off-Label Gebrauch des Medikamentes, dessen potentielle Risiken, die Risiken im Rahmen der Glaskörperinjektion und etwaige Behandlungsalternativen durch einen Arzt ausführlich aufgeklärt. Von den Risiken der intravitrealen Injektion wurden explizit das Auftreten allergischer Reaktionen, Netzhautablösungen, sonstige Schäden an Netz- oder Hornhaut, Katarakt, Augendruckanstieg, Glaskörperblutungen und eine schwere Infektion des Augapfels (Endophthalmitis) besprochen. Im Anschluss an das Aufklärungsgespräch erhielt jeder Patient eine Patienteninformation über den möglichen Nutzen, die Risiken des Medikamentes und dessen Applikation.

Die Injektion wurde nach den Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. unter strengen sterilen Kautelen durchgeführt (Jaissle und Bartz-Schmidt, 2005).

2.3.2 Untersuchungen

Es wurde versucht, bei allen Patienten zu vier verschiedenen Zeitpunkten den Visus und die Netzhautdicke zu ermitteln. Die Ausgangsuntersuchung U0 erfolgte 0-20 Wochen vor der ersten Bevacizumabinjektion. Die erste Nachuntersuchung U1 wurde 6-12 Wochen nach der ersten Injektion durchgeführt. Eine zweite Nachuntersuchung U2 erfolgte 13-28 Wochen nach der ersten bzw. 13-28 Wochen nach der zweiten Injektion. Die dritte Nachuntersuchung U3 wurde 29-44 Wochen nach der ersten bzw. zweiten Injektion durchgeführt. (Abb. 2)

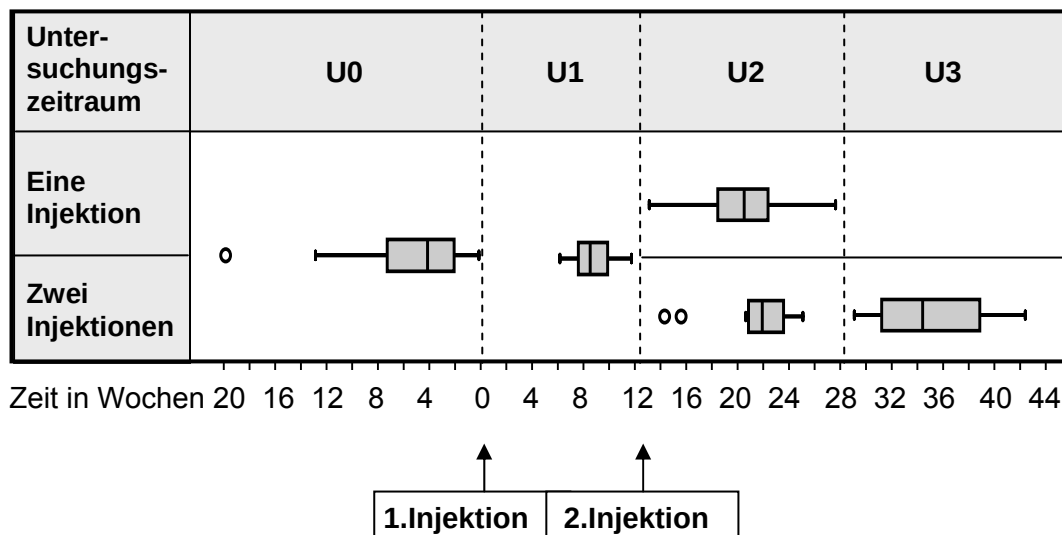


Abb. 2 Median, Quantile und Spannweite der Untersuchungszeiträume vor der ersten Injektion (U0), 6-12 Wochen nach der ersten Injektion (U1), 13-28 Wochen nach der ersten bzw. zweiten Injektion (U2), 29-44 Wochen nach der ersten bzw. zweiten Injektion (U3), Ausreißer sind in der Boxplotabbildung als ° markiert

2.4 Datenerhebung, Statistik und Auswertung

Die Zielgrößen der vorliegenden Arbeit waren die Visus- und Netzhautdickenentwicklung nach ein- oder zweimaliger Bevacizumabinjektion. Hierzu wurden die präoperativen, d.h. vor der Injektion erhobenen, und die postoperativen, d.h. nach der Injektion gemessenen, Visus- und Netzhautwerte aus Krankenakten ermittelt, in einer Datentabelle erfasst und mit der Software Excel 2003 für Windows bearbeitet. Anschließend wurden die Daten im Statistikprogramm SPSS ® 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analysiert. Dabei wurden die postoperativen Daten anhand des zeitlichen Abstandes zur Injektion in die Untersuchungszeiträume U1 bis U3 geordnet. Die postoperative Entwicklung von Visus und Netzhautdicke wurde nicht unter Verwendung der absoluten Messwerte, sondern mittels Differenzwertbildung zwischen dem präoperativen und dem jeweiligen postoperativen Wert errechnet. Das beschriebene Vorgehen konzentriert sich auf die postoperative Veränderung der untersuchten Merkmale. Es ermöglicht, ohne Überbewertung der großen Streuung der Absolutwerte, die eigentliche Wirkung der Behandlung, d.h. Gewinn oder Verlust an Visus oder Netzhautdicke, hervorzuheben. Alle Aussagen über die Visus- und Netzhautdickenentwicklung beziehen sich also, wenn nicht anders vermerkt, auf die Differenz zum präoperativen U0-Wert. Dieses Vorgehen orientiert sich an der prospektiven Arbeit von Ahmadiet al. (2008). Als statistische Verfahren kamen in der vorliegenden Arbeit der gepaarte T-Test, der T-Test für unabhängige Stichproben und die einfaktorielle Varianzanalyse zum Einsatz. Während mit dem T-Test die Differenzen der Visus- und Netzhautdicke zum Ausgangswert auf signifikante Veränderungen geprüft wurden, konnte mit der einfaktoriellen Varianzanalyse der Einfluss des Faktors „Untersuchungszeitpunkt“ auf die Zielgrößen Visus und Netzhautdicke untersucht werden. Der T-Test für unabhängige Stichproben wurde zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den Gruppen und Subgruppen der Ausgangsuntersuchung herangezogen, stets unter der Annahme, dass die Varianzen der Gruppen und Subgruppen nicht gleich sind. Alle statistischen Verfahren wurden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0,05$) gerechnet. Alle in der vorliegenden Arbeit angegebenen Ergebnisse wurden, wenn nicht anders vermerkt, unter Angabe des Standardfehlers festgehalten.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Ergebnisse von Visus und Netzhautdicke

3.1.1 Gruppe „DR“

Zum Zeitpunkt der U0 wurde in der Gruppe „DR“ ein Visus von $0,67 \pm 0,08$ logMAR und eine Netzhautdicke von $441,4 \pm 29,2$ μm gemessen (Abb.3). In der Subgruppe „Komplikation“ betrug der Visus von Patienten in dem Glied „NPDR mit CSME“ $0,63 \pm 0,06$ logMAR und war damit besser als jener der Patienten in dem Glied „PDR“ mit $0,8 \pm 0,27$ logMAR. In dem Glied „NPDR mit CSME“ war mit $456,5 \pm 30$ μm eine größere Netzhautdicke zu verzeichnen als in dem Glied „PDR“ mit $312,50 \pm 70,5$ μm . In der Subgruppe „Ausgangsvisus“ lagen die Werte für den Visus-/ die Netzhautdicke bei: $1,24 \pm 0,15$ logMAR/ 460 ± 39 μm in dem Glied „schlechter Ausgangsvisus“, $0,67 \pm 0,03$ logMAR/ $474,8 \pm 42,8$ μm in dem Glied „mittlerer Ausgangsvisus“ und $0,26 \pm 0,04$ logMAR/ $373,8 \pm 41,8$ μm in dem Glied „guter Ausgangsvisus“.

3.1.2 Gruppe „RVO“

In der Gruppe „RVO“ wurde zum Zeitpunkt U0 ein Visus von $0,88 \pm 0,07$ logMAR und eine Netzhautdicke von $510,7 \pm 33,0$ μm gemessen (Abb.3). In der Subgruppe „Entität“ wurden in dem Glied „BRVO“ ein Visus von $0,74 \pm 0,08$ logMAR und eine Netzhautdicke von $468,1 \pm 36,4$ μm festgestellt. In dem Glied „CRVO“ wurden ein Visus von $1,06 \pm 0,1$ logMAR und eine Netzhautdicke von $572,9 \pm 59,1$ μm verzeichnet. Damit unterschied sich der Visus von Patienten mit BRVO signifikant von dem der Patienten mit CRVO ($p = 0,019$). In den Gliedern „kurze Verschlusszeit“, „mittlere Verschlusszeit“ und „lange Verschlusszeit“ lag der Visus zwischen $0,69 \pm 0,13$ und $1,01 \pm 0,11$ logMAR und die Netzhautdicke zwischen $505 \pm 53,7$ und $508,5 \pm 70,8$ μm . In der Subgruppe „Ausgangsvisus“ lagen die Werte für den Visus-/ die Netzhautdicke bei: $1,23 \pm 0,05$ logMAR/ $538,1 \pm 53,8$ μm in dem Glied „schlechter Ausgangsvisus“, $0,67 \pm 0,03$ logMAR/ $490,8 \pm 51,6$ μm in dem Glied „mittlerer Ausgangsvisus“ und $0,32 \pm 0,04$ logMAR/ $486,3 \pm 78,6$ μm in dem Glied „guter Ausgangsvisus“.

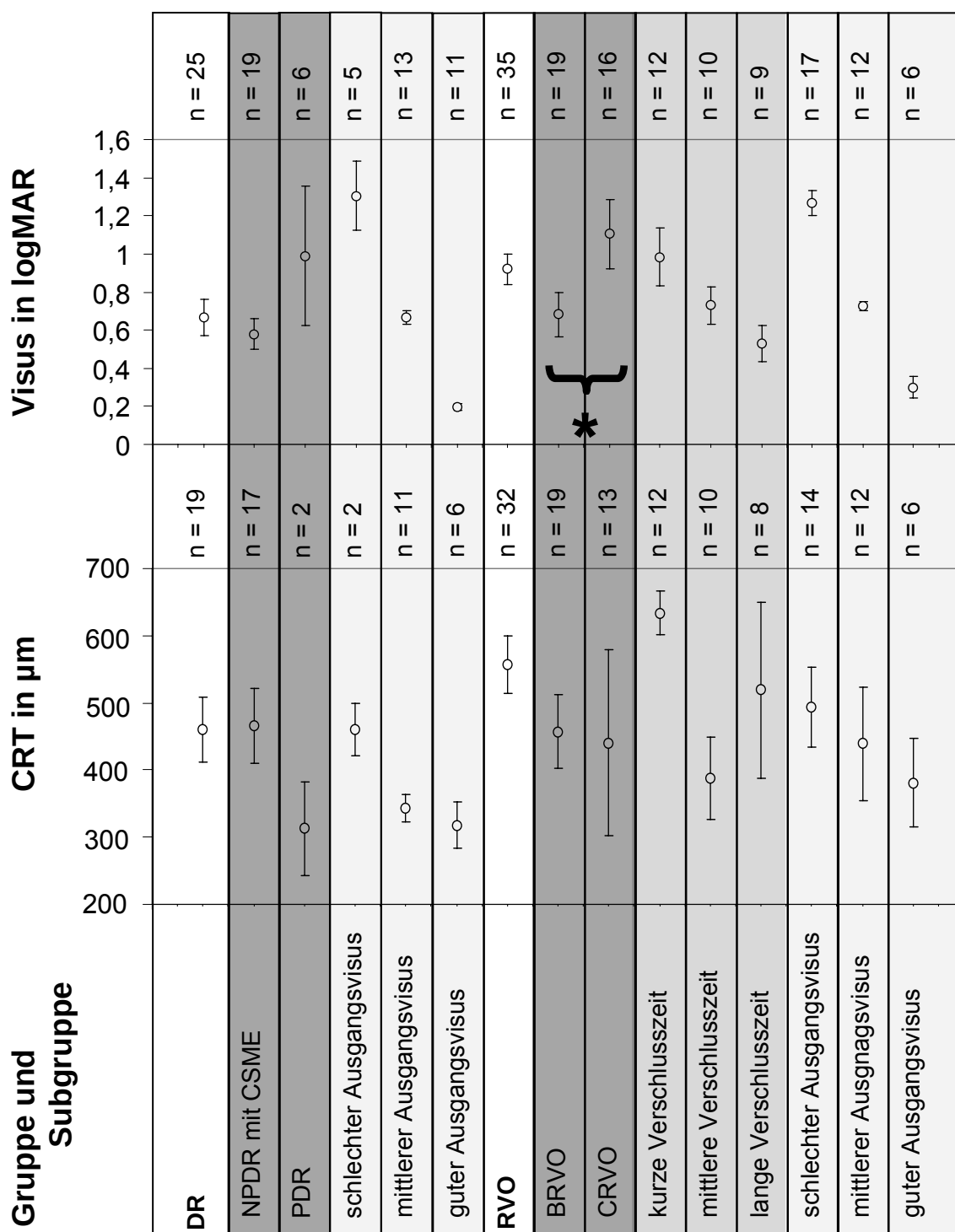


Abb.3 Präoperative Mittelwerte von Visus- und Netzhautdicke in den Gruppen und Gliedern unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede zwischen den Gliedern wurden mit * gekennzeichnet.

Abkürzungen: CRT = central retinal thickness, DR = diabetische Retinopathie, RVO = retinaler Venenverschluss, NPDR = nicht proliferative DR, CSME = klinisch signifikantes Makulaödem, PDR = proliferative DR, BRVO / CRVO = Ast- / Zentralvenenverschluss

3.2 Korrelation von Visus und Netzhautdicke

3.2.1. Korrelation der absoluten Werte von Visus und Netzhautdicke

Aufgrund des mehrfach bei den untersuchten Krankheitsbildern beschriebenen Zusammenhanges zwischen der Netzhautdicke und dem Visus wurde die Korrelation beider Messgrößen überprüft. Die Korrelation aller erhobenen absoluten Werte von Visus und Netzhautdicke ergab einen Koeffizienten von $r = 0,14$ und einen nicht signifikanten Zusammenhang beider Größen ($p = 0,118$) (Abb.4). Das gleiche Ergebnis zeigte sich, wenn prä- und postoperative Werte beider Größen getrennt korreliert wurden.

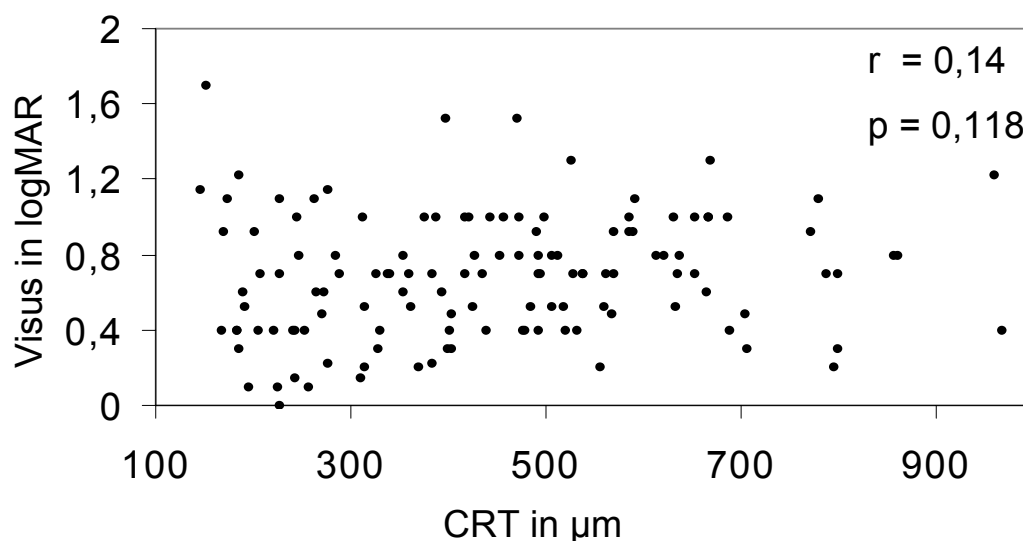


Abb.4 Korrelation zwischen Visus und Netzhautdicke (CRT) mit Angabe des Korrelationskoeffizienten (r) und des Signifikanzniveaus (p).

3.2.2. Korrelation der Differenzen von Visus und Netzhautdicke zur Ausgangsuntersuchung

Obwohl keine Korrelation der absoluten Werte von Visus und Netzhautdicke nachweisbar war, könnte die Behandlung gleichermaßen Visus und Netzhautdicke beeinflussen. Um das zu prüfen, wurde die Visusveränderung mit der Netzhautdickenveränderung korreliert. Es ergab sich ein Koeffizient von $r = 0,38$ und ein signifikanter Zusammenhang beider Größen ($p = 0,001$) (Abb.5).

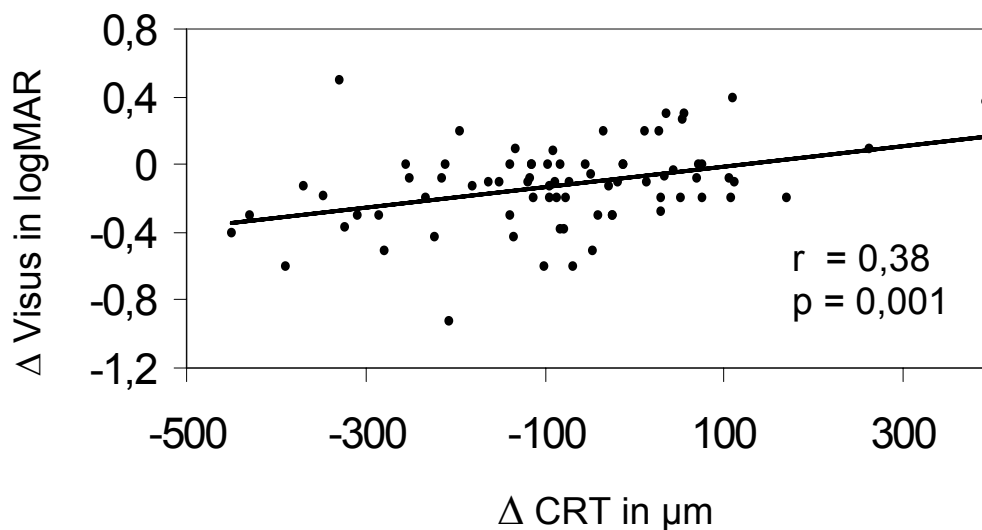


Abb.5 Signifikante Korrelation der Differenzen zwischen prä- und postoperativem Visus mit den Differenzen zwischen prä- und postoperativer Netzhautdicke mit Angabe des Korrelationskoeffizienten (r) und des Signifikanzniveaus (p).

3.2.2.1. Korrelation der Differenzen von Visus und Netzhautdicke zum Ausgangswert in der Gruppe „DR“

In der Gruppe „DR“ ergab die Korrelation der Differenzen zwischen prä- und postoperativem Visus mit den Differenzen zwischen prä- und postoperativer Netzhautdicke einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,002$) bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,64$ (Abb.6).

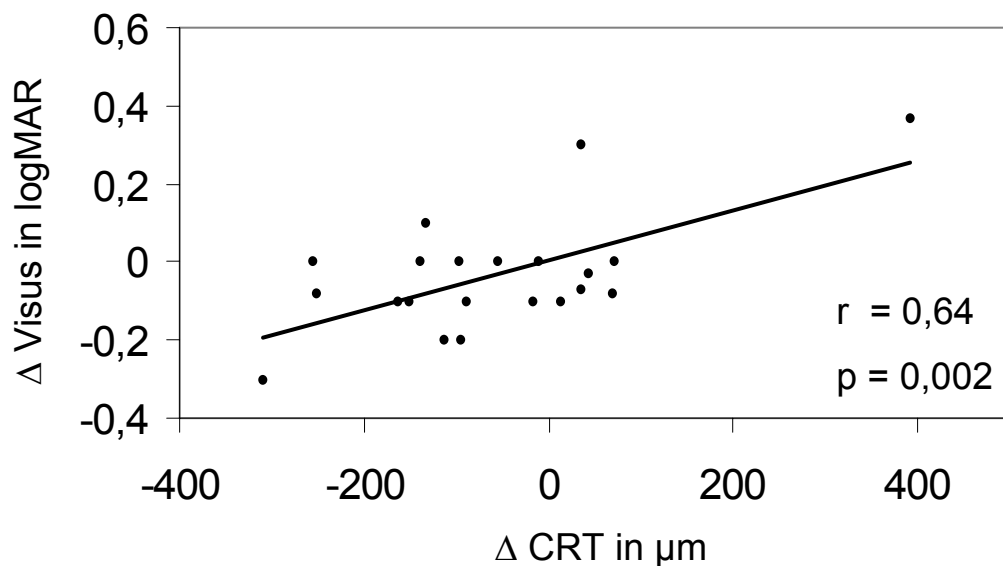


Abb.6 Signifikante Korrelation der Differenzen zwischen prä- und postoperativem Visus mit den Differenzen zwischen prä- und postoperativer Netzhautdicke in der Gruppe „DR“, mit Angabe des Korrelationskoeffizienten (r) und des Signifikanzniveaus (p).

3.2.2.2. Korrelation der Differenzen von Visus und Netzhautdicke zum Ausgangswert in der Gruppe „RVO“

In der Gruppe „RVO“ ergab die Korrelation der Differenzen zwischen prä- und postoperativem Visus mit den Differenzen zwischen prä- und postoperativer Netzhautdicke einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,33$ und einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,015$) (Abb.7).

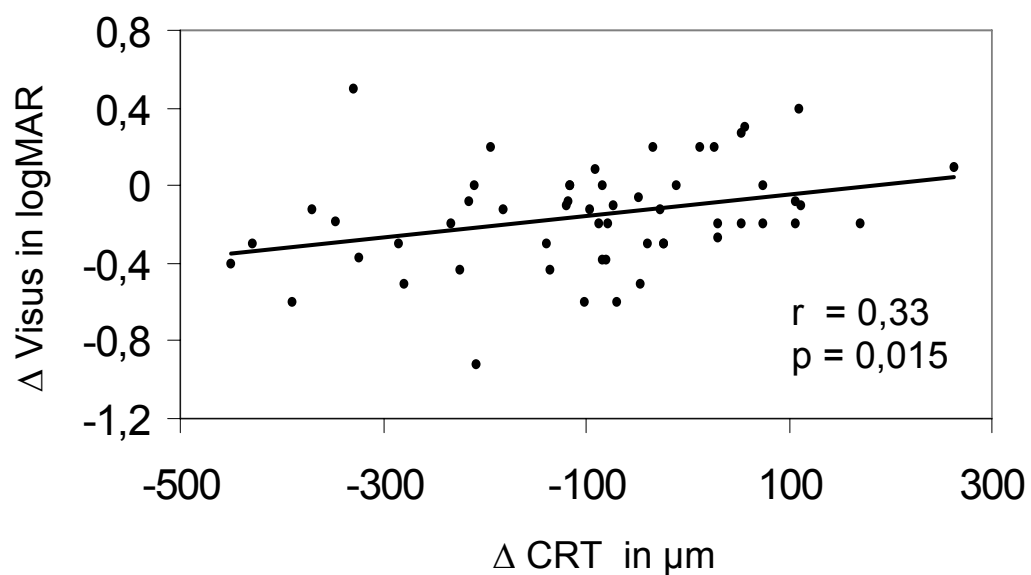


Abb.7 Signifikante Korrelation der Differenzen zwischen prä- und postoperativem Visus mit den Differenzen zwischen prä- und postoperativer Netzhautdicke in der Gruppe „RVO“, mit Angabe des Korrelationskoeffizienten (r) und des Signifikanzniveaus (p).

3.3 Postoperative Ergebnisse von Visus und Netzhautdicke

3.3.1 Einfluss des Untersuchungszeitpunktes

Ein signifikanter Einfluss des Untersuchungszeitpunktes auf die Differenz von Visus in logMAR konnte weder bei allen Patienten zusammen ($p = 1$) noch in der Gruppe „RVO“ ($p = 0,6$) oder in der Gruppe „DR“ ($p = 0,09$) gefunden werden. Gleiches gilt für den Einfluss des Untersuchungszeitpunktes auf die Differenz der Netzhautdicke zur Ausgangsuntersuchung ($p = 0,16$, $p = 0,3$, $p = 0,4$).

3.3.2 Ergebnisse bei Patienten mit DR

Signifikante Unterschiede der Visus- ($p = 0,014$) und Netzhautdickenveränderungen ($p = 0,008$) waren in der U2 vorhanden, hingegen nicht in der U1 und U3. Die Mittelwerte der Visusdifferenz betrugen zur U2 $-0,08 \pm 0,05$ logMAR bzw. $-0,11 \pm 0,04$ logMAR, ohne Patient Nr.58 (Abb.8). Die Abnahme der mittleren Netzhautdicke zur U2 betrug $86,6 \pm 63,9$ μm bzw. $139,78 \pm 39,64$ μm , ohne Patient Nr.58. In der U3 wurde bei keinem Patienten die Netzhautdicke bestimmt (Abb.9).

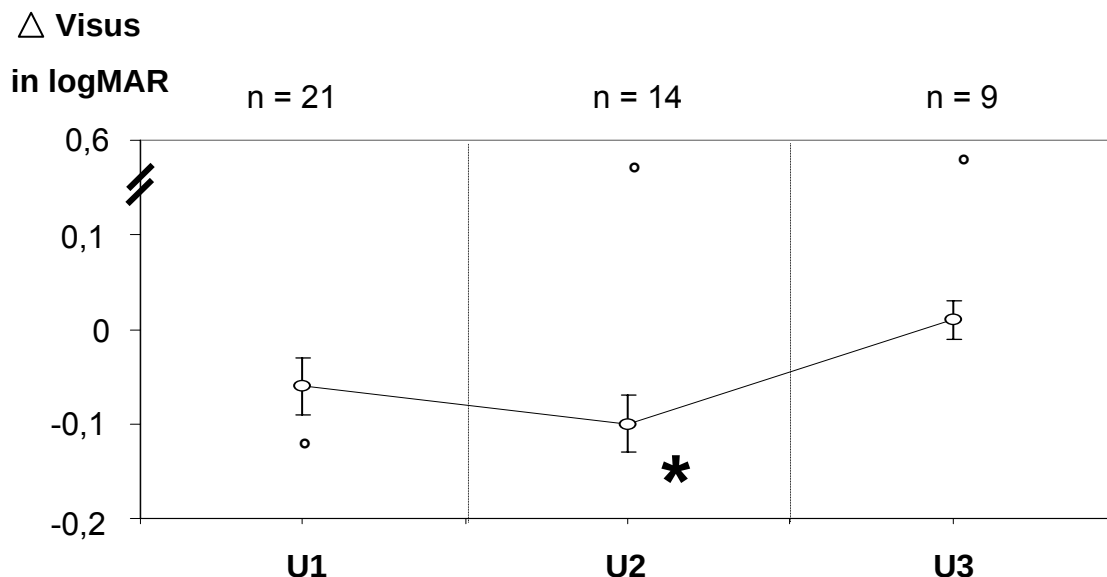


Abb.8 Differenz des Visus zur Ausgangsuntersuchung in der Gruppe „DR“, in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * und Patient Nr.58 mit ° gekennzeichnet.

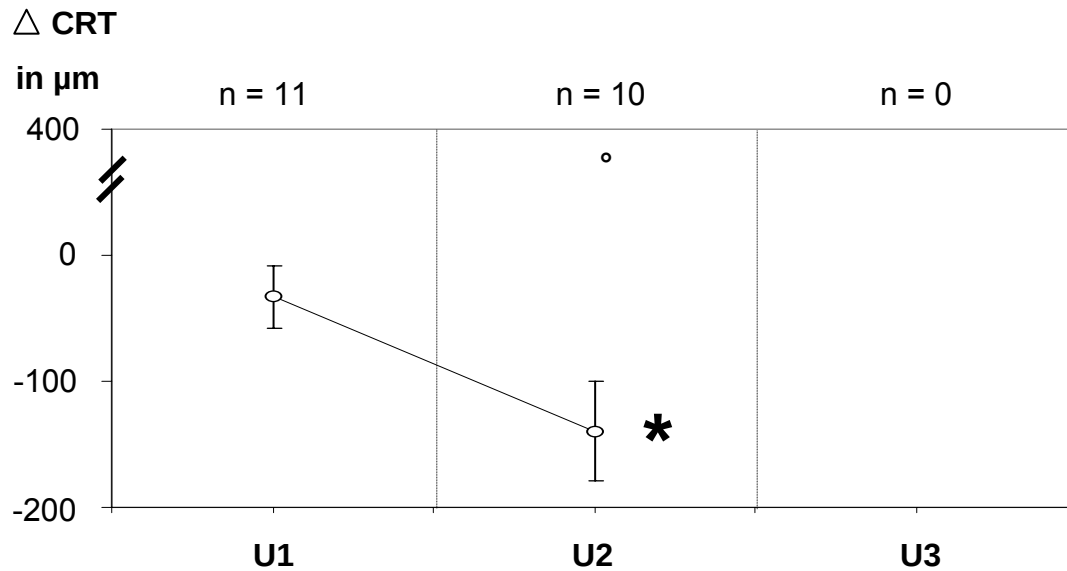


Abb.9 Differenz der Netzhautdicke zur Ausgangsuntersuchung in der Gruppe „DR“ in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * und Patient Nr.58 mit ° gekennzeichnet.

3.3.2.1 NPDR mit CSME und PDR

In dem Glied „NPDR“ waren signifikante Unterschiede des Visus ($p = 0,034$) und der Netzhautdicke ($p = 0,008$) in der U2 zu verzeichnen. Der Mittelwert der Visusdifferenz in logMAR betrug zur U2 $-0,1 \pm 0,04$ bei einer Abnahme der mittleren Netzhautdicke von $139,78 \pm 39,64 \mu\text{m}$ (Abb.10 und 11). Zum Zeitpunkt der U3 wurde bei keinem Patienten des Gliedes „NPDR“ die Netzhautdicke untersucht. In dem Glied „PDR“ wurden keine signifikanten Unterschiede von Visus- oder Netzhautdicke festgestellt. Postoperative Netzhautdickenuntersuchungen fanden jedoch nur bei zwei Patienten mit „PDR“ statt. Aufgrund dieser geringen Fallzahl konnte die Veränderung der Netzhautdicke in Abhängigkeit des Proliferationsstatus nicht beschrieben werden.

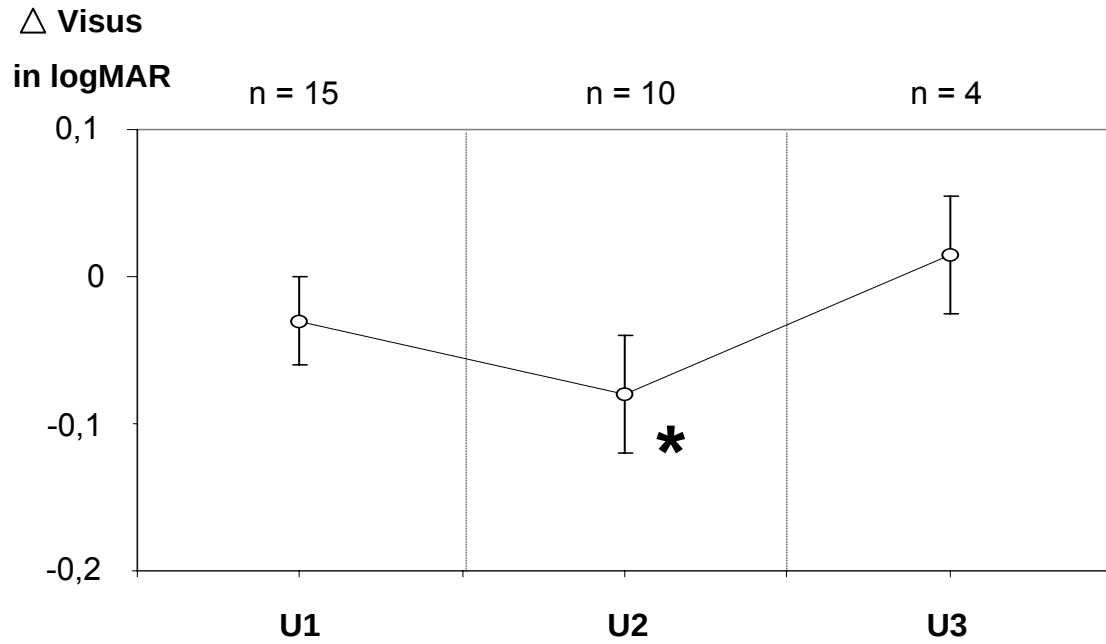


Abb.10 Differenz des Visus zur Ausgangsuntersuchung in dem Glied „NPDR“, in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

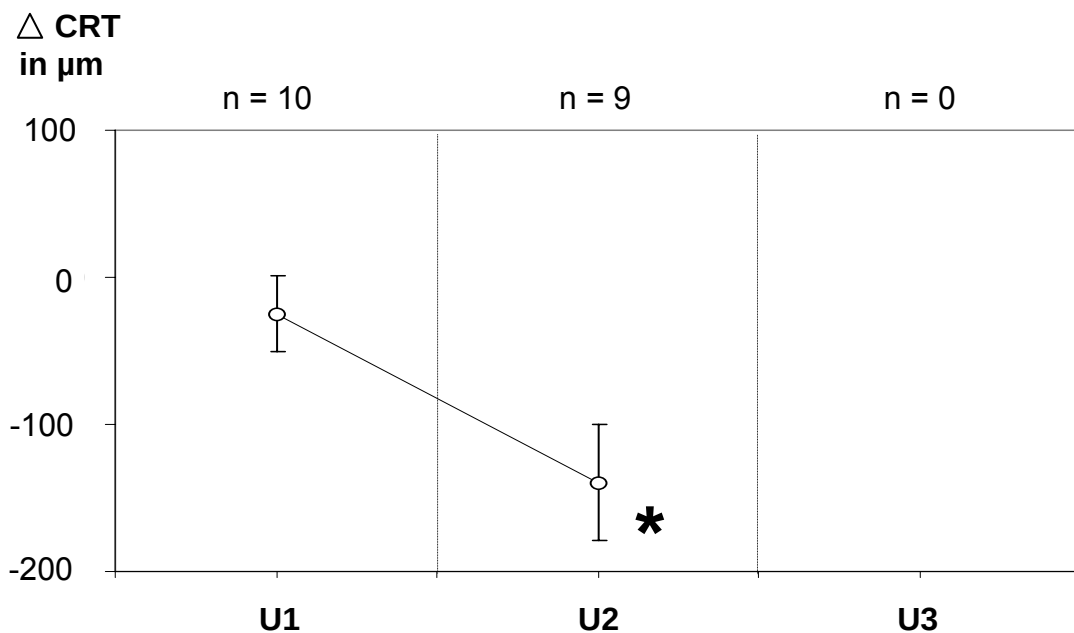


Abb.11 Differenz Netzhautdicke zur Ausgangsuntersuchung in dem Glied „NPDR“, in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

3.3.2.2 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Ausgangsvisus

Signifikante Visusveränderungen zur Ausgangsuntersuchung waren in dem Glied „schlechter Ausgangsvisus“ in der U1 ($p = 0,034$) und in dem Glied „mittlerer Ausgangsvisus“ in der U2 ($p = 0,02$) nachweisbar. Die Visusdifferenzen betrugen $-0,25 \pm 0,07$ logMAR in dem Glied „schlechter Ausgangsvisus“ in der U1 und $-0,15 \pm 0,05$ logMAR in dem Glied „mittlerer Ausgangsvisus“ in der U2 (Abb.12).

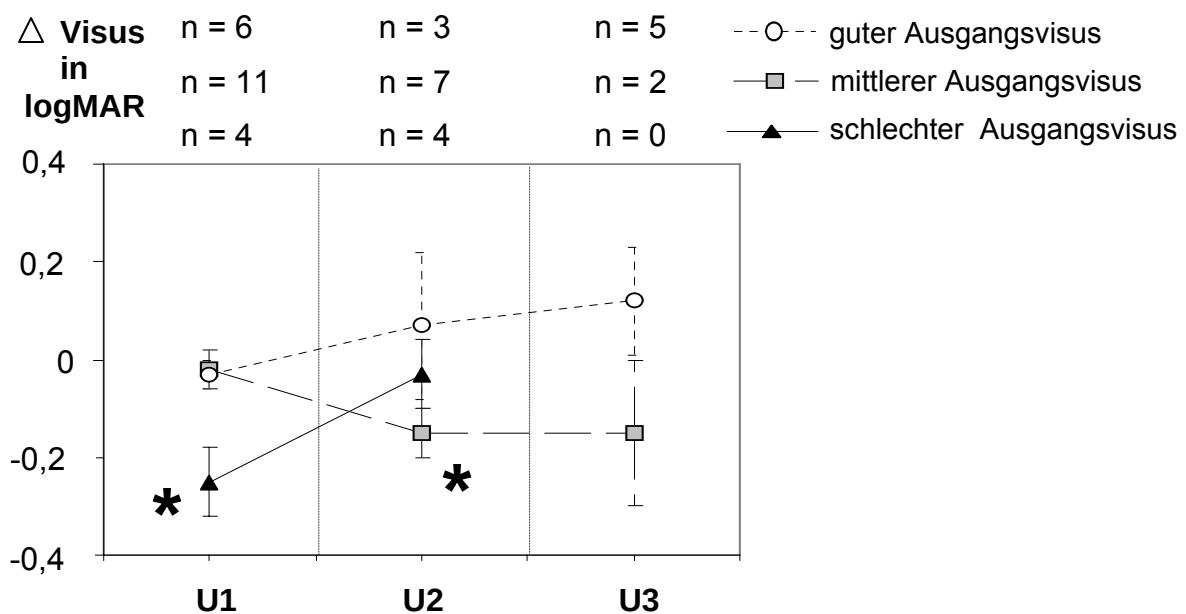


Abb.12 Differenz des Visus zur Ausgangsuntersuchung bei Patienten mit „DR“ in den Gliedern „schlechter Ausgangsvisus“, „mittlerer Ausgangsvisus“ und „guter Ausgangsvisus“, in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

3.3.3 Ergebnisse bei Patienten mit RVO

In der Gruppe „RVO“ waren signifikante Visusveränderungen in den Untersuchungen U1 ($p = 0,001$) und U3 ($p = 0,035$) zu verzeichnen. Die Visusdifferenzen in logMAR betrugen $-0,14 \pm 0,04$ zur U1 und $-0,24 \pm 0,1$ zur U3 (Abb.13). Die Netzhautdicke nahm um $103,8 \pm 32,1 \mu\text{m}$ zur U2 ($p = 0,011$) und um $151,6 \pm 31,7 \mu\text{m}$ zur U3 ($p = 0,001$) ab (Abb.14).

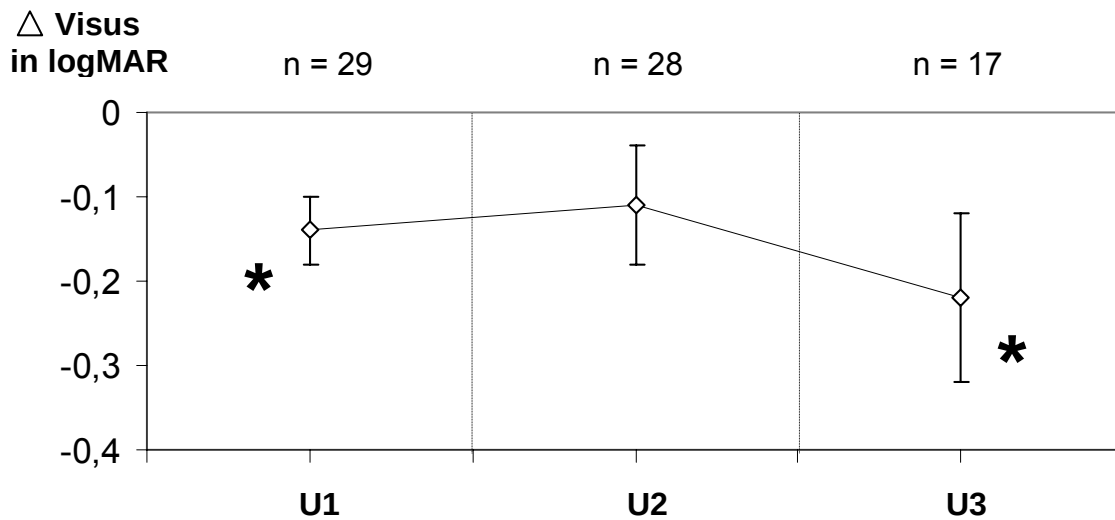


Abb.13 Differenz des Visus zur Ausgangsuntersuchung der Gruppe „RVO“, in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

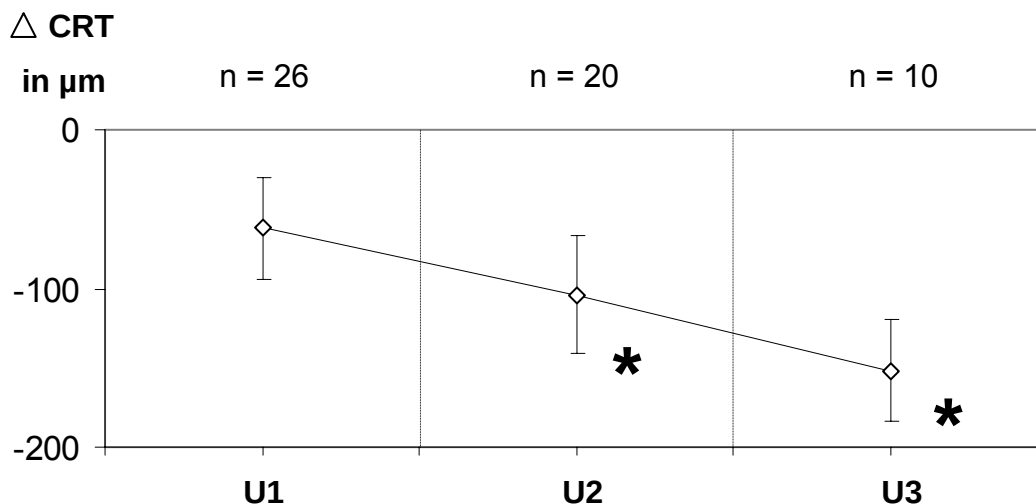


Abb.14 Differenz der Netzhautdicke zur Ausgangsuntersuchung der Gruppe „RVO“ in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

3.3.3.1 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Entität des Verschlusses

Signifikante Veränderungen des Visusmittelwertes waren in der U1 in beiden Gliedern („BRVO“, $p = 0,035$ und „CRVO“, $p = 0,006$) nachweisbar. In der U1 betrug die Visusdifferenz $-0,12 \pm 0,05$ logMAR in dem Glied „BRVO“ und $-0,17 \pm 0,05$ logMAR in dem Glied „CRVO“ (Abb.15). Ein signifikanter Unterschied der Netzhautdickendifferenz bestand in der U3 in dem Glied „BRVO“ ($p = 0,005$). Es wurde eine Reduktion der Netzhautdicke von $183,1 \pm 42,9 \mu\text{m}$ verzeichnet (Abb.16).

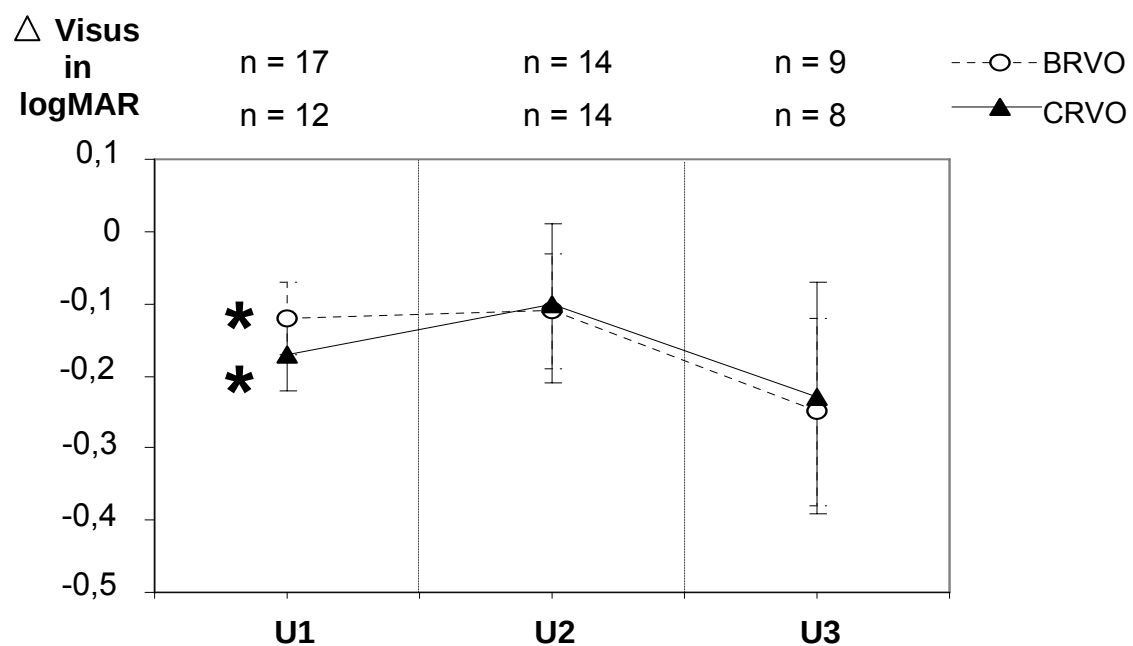


Abb.15 Differenz des Visus zur Ausgangsuntersuchung der Glieder „BRVO“ und „CRVO“, in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

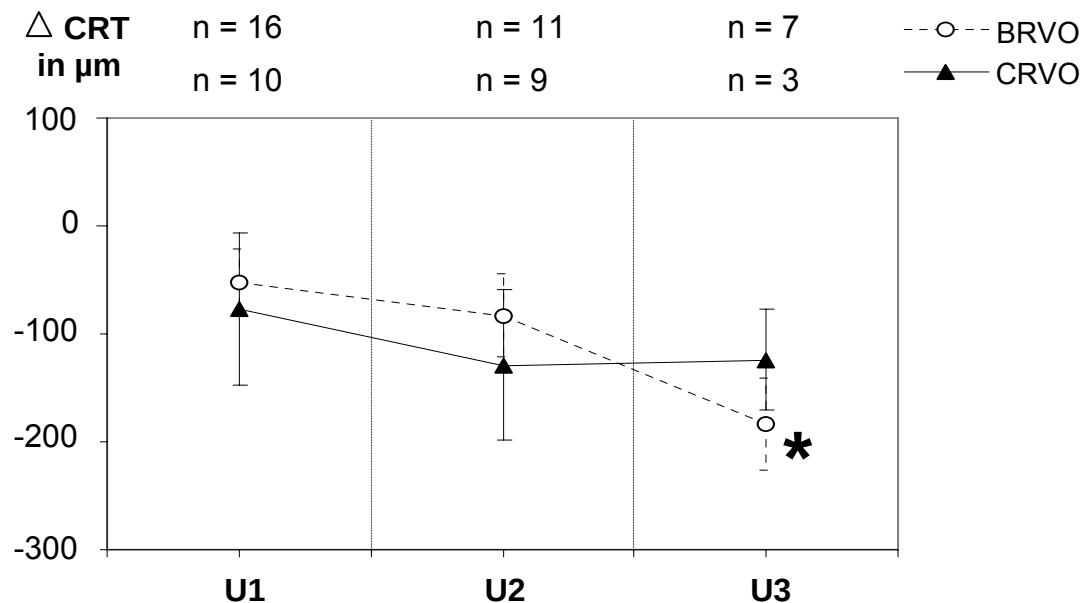


Abb.16 Differenz der Netzhautdicke zur Ausgangsuntersuchung der Glieder „BRVO“ und „CRVO“ in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

3.3.3.2 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Verschlusszeit

In dem Glied „mittlere Verschlusszeit“ waren signifikante Visusveränderungen in der U1 ($p = 0,006$) und der U3 ($p = 0,015$) nachweisbar. Die Visusdifferenzen betrugen $-0,19 \pm 0,05$ logMAR in der U1 und $-0,35 \pm 0,1$ logMAR in der U3 (Abb.17). Signifikante Unterschiede der Netzhautdicke konnten in den Gliedern „kurze Verschlusszeit“ in der U3 ($p = 0,018$) und „mittlere Verschlusszeit“ in der U2 ($p = 0,036$) festgestellt werden. In dem Glied „mittlere Verschlusszeit“ betrug die Netzhautdickenreduktion $183,3 \pm 67,9$ μm und in dem Glied „kurze Verschlusszeit“ konnte eine Reduktion der Netzhautdicke von $223,5 \pm 47,7$ μm verzeichnet werden (Abb.18). Bei Patienten mit „langer Verschlusszeit“ waren über den Untersuchungszeitraum U1 bis U3 weder Visus- noch Netzhautdickenveränderung signifikant. In der einfaktoriellen Varianzanalyse konnte ein signifikanter Einfluss des Verschlussalters auf die postoperative Visus- ($p < 0,001$) und Netzhautdickenentwicklung ($p = 0,03$) gezeigt werden, wenn das Verschlussalter in Wochen statt in Monaten notiert wurde.

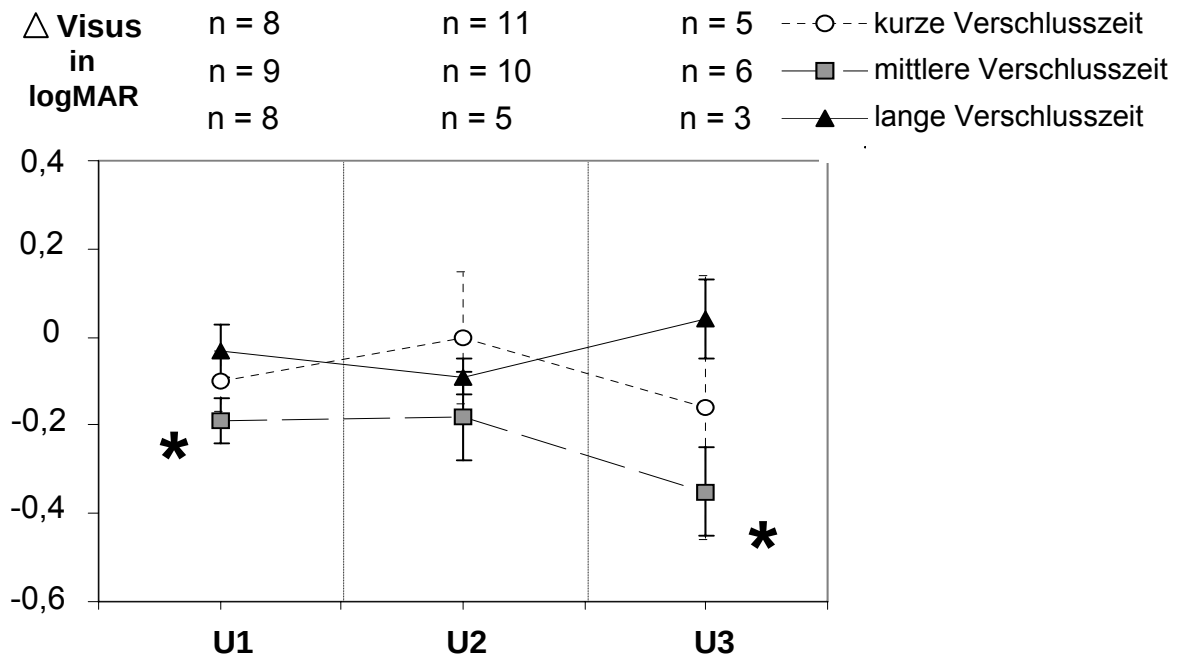


Abb.17 Differenz des Visus zur Ausgangsuntersuchung in den Gliedern „kurze Verschlusszeit“, „mittlere Verschlusszeit“ und „lange Verschlusszeit“, in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

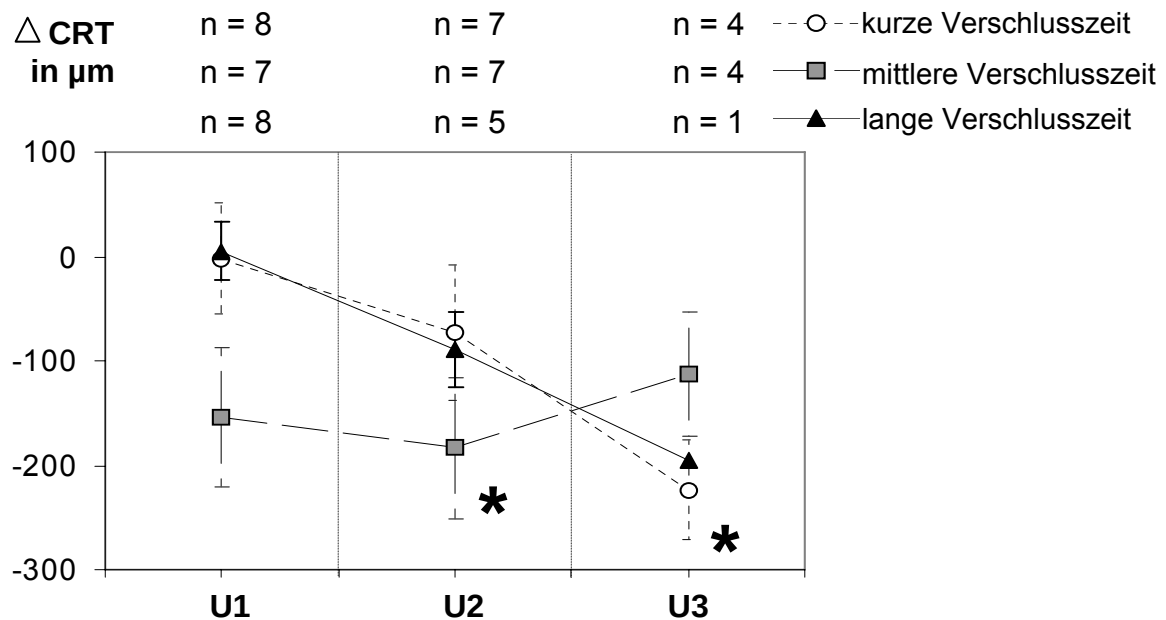


Abb.18 Differenz der Netzhautdicke zur Ausgangsuntersuchung in den Gliedern „kurze Verschlusszeit“, „mittlere Verschlusszeit“ und „lange Verschlusszeit“, in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

3.3.3.3 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Ausgangsvisus bei Patienten mit RVO

Signifikante Visusveränderungen waren nur in dem Glied „schlechter Ausgangsvisus“ in der U1 ($p < 0,001$) und der U2 ($p = 0,001$) nachweisbar. Die Visusdifferenzen betrugen $-0,24 \pm 0,03$ logMAR in der U1 und $-0,25 \pm 0,06$ logMAR in der U2 (Abb.19). Signifikante Unterschiede der Netzhautdicke konnten in dem Glied „schlechter Ausgangsvisus“ in der U1 ($p = 0,049$) und U2 ($p = 0,004$) sowie in dem Glied „mittlerer Ausgangsvisus“ in der U3 ($p = 0,03$) festgestellt werden. Die Netzhautdickenreduktion in dem Glied „schlechter Ausgangsvisus“ betrug in der U1 $114,8 \pm 47,4$ μm und 151 ± 55 μm in der U2 (Abb.20). Die Reduktion der Netzhautdicke in dem Glied „mittlerer Ausgangsvisus“ lag bei $133,4 \pm 40,6$ μm . Bei Patienten mit „gutem Ausgangsvisus“ waren über den gesamten Untersuchungszeitraum weder Visus- noch Netzhautdickenveränderung signifikant.

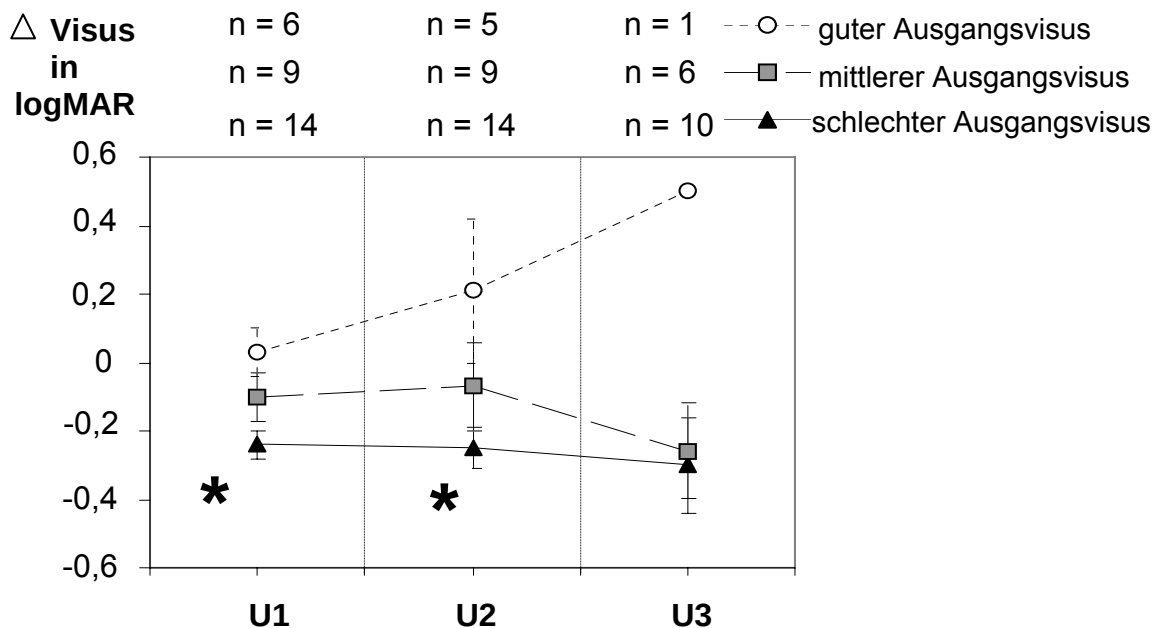


Abb.19 Differenz des Visus zur Ausgangsuntersuchung in den Gliedern „schlechter Ausgangsvisus“, „mittlerer Ausgangsvisus“ und „guter Ausgangsvisus“, in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

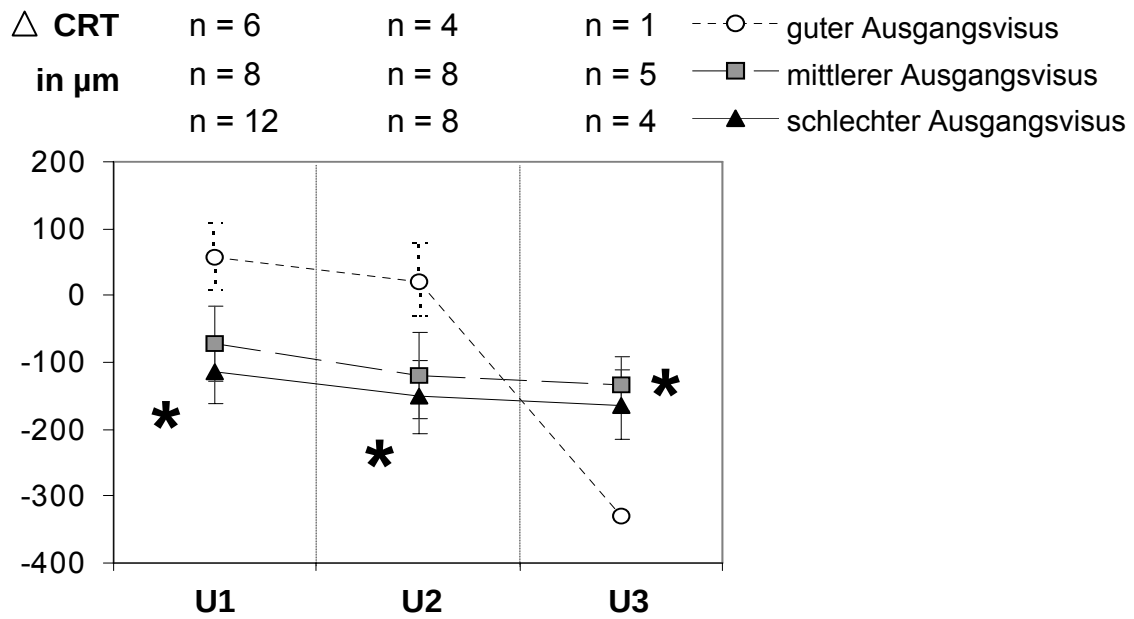


Abb.20 Differenz der Netzhautdicke zur Ausgangsuntersuchung in den Gliedern „schlechter Ausgangsvisus“, „mittlerer Ausgangsvisus“ und „guter Ausgangsvisus“, in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, unter Angabe des Standardfehlers und der Anzahl untersuchter Patienten. Signifikante Unterschiede wurden mit * gekennzeichnet.

4 Diskussion

4.1 Prüfmerkmale Visus und Netzhautdicke

Der Verlust an Sehschärfe wirkt sich im Allgemeinen stark einschränkend auf die Lebensqualität aus (Fischer et al., 2009). Das zeigten verschiedene Untersuchungen, insbesondere für die Krankheitsbilder DR (Robertson et al., 2006) und DME (Sakata et al., 2007), BRVO (Awdeh et al., 2009) und CRVO (Deramo et al., 2003). Die Visusmessung bietet direkten Aufschluss über die funktionelle Beeinträchtigung des Erkrankten. Die OCT-Untersuchung der Netzhaut liefert Informationen über die anatomischen Veränderungen auf zellulärer Ebene (Kriechbaum et al., 2009). Gegenwärtig ist nur die Visusmessung regulärer Bestandteil der Diagnostik von Erkrankungen der Retina. Deshalb empfehlen Kriechbaum et al. (2009) die Untersuchung der Netzhaut mittels OCT ebenso routinemäßig durchzuführen.

In der vorliegenden Arbeit fand sich keine Korrelation zwischen den absoluten Werten von Visus und Netzhautdicke, d.h. anhand des Visus ist keine Aussage über die Netzhautdicke und anhand der Netzhautdicke keine Aussage über den Visus möglich. Die Untersuchung der prä- und postoperativen Differenz der beiden Prüfmerkmale ergab jedoch einen signifikanten Zusammenhang. Die Veränderung des Prüfmerkmals Visus oder Netzhautdicke zum Ausgangswert erlaubt einen Rückschluss auf die Veränderung des jeweils anderen Prüfmerkmals im Verlauf der Behandlung. Rein statistisch betrachtet lassen sich Differenzwerte des Visus jedoch nur zu 38% (Korrelationskoeffizient 0,38) durch die Netzhautdicke ($p = 0,001$) beschreiben. In der Gruppe RVO bestimmt die Netzhautdicke den Visus nur mit 33 % (Korrelationskoeffizient 0,33). Demnach ergeben sich, mathematisch ausgedrückt, 67% aus anderen Einflussgrößen, wie z.B. der Integrität der Photorezeptorenschicht (Sakamoto et al., 2009). Werden nur Patienten mit DR in die Untersuchung eingeschlossen kann die Visusveränderung zu 64 % (Korrelationskoeffizient 0,64) aus den Veränderungen der Netzhautdicke erklärt werden. Dieses Ergebnis zeigt eindeutig, dass die Veränderung des Visus zur Ausgangsuntersuchung bei Patienten mit DR viel stärker durch die Veränderung der Netzhautdicke bestimmt wird als bei Patienten mit RVO. Diese Schlussfolgerung bestätigen die Arbeiten von Scott et al.

(2009a) und Alkuraya et al. (2005). Zwei Arbeitsgruppen kamen in aktuellen Studien zu ähnlichen Ergebnissen, in denen sie eine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen von Visus und Netzhautdicke für die Krankheitsbilder DR (Hannouche und Avila, 2009) und RVO beschreiben (Kriechbaum et al., 2009). Eine Angabe des Korrelationskoeffizienten erfolgte jedoch nicht. Große Studien an Patienten mit RVO und DR konnten zeigen, dass die Netzhautdicke den Visus nicht sehr verlässlich beschreibt (Scott et al., 2009b; Browning et al., 2007). Der klinische Verlauf bei einigen Patienten bestätigt, dass trotz Auflösung des Makulaödems die Abnahme der Netzhautdicke kein Garant für eine Visusverbesserung ist (Pai et al., 2007; Sakamoto et al., 2009). Deshalb gibt nur die kombinierte Untersuchung von beiden Prüfmerkmalen ein gutes Abbild vom Schweregrad und Verlauf der untersuchten retinalen Erkrankungen.

4.2 Bevacizumab in der Therapie von retinalen Venenverschlüssen und diabetischer Retinopathie

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die intravitreale Bevacizumabtherapie sowohl bei Patienten mit RVO als auch bei Patienten mit DR zu signifikanten Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen führt. Dieses Ergebnis findet in zahlreichen Studien Bestätigung, die in der Einleitung ausführlich ausgewertet wurden. Doch nicht alle Patienten profitieren gleichermaßen von der Anti-VEGF-Therapie (Hoeh et al., 2009; Ach et al., 2009) und einige entwickeln ein schweres Makulaödem erst aufgrund der Bevacizumabinjektion (Matsumoto et al., 2007). Deswegen ist es wichtig, einzelne Einflussgrößen zu untersuchen, anhand derer eine Aussage getroffen werden kann, ob der Nutzen der Anti-VEGF-Therapie, die Belastung der Injektion, die Risiken und den nicht unerheblichen finanziellen Aufwand rechtfertigt.

In der vorliegenden Arbeit musste eine Patientin von der Auswertung ausgeschlossen werden, da verschiedene Einflussfaktoren den Zustand ihrer Grundkrankheit massiv verschlechterten. Ausgehend von dem im Alter von 5 Jahren diagnostizierten Typ 1 Diabetes entwickelte die Patientin zahlreiche Komplikationen. Dazu zählten eine diabetische Nephro- und Neuropathie sowie eine proliferative DR. Aufgrund von Adipositas, Hypertonie und einer schlechten Blutzuckereinstellung mit

HbA1c Werten von mehr als 11% wurde mehrmals versucht den Stoffwechsel stationär einzustellen. Aufgrund des Vorliegens massiver Neovaskularisationen erfolgte bei der Patientin die Behandlung mit Bevacizumab. Innerhalb kurzer Zeit nach der Therapie entwickelte die Patientin weitere Stoffwechselentgleisungen. Die drastisch durchgeführte Blutzuckersenkung hatte jedoch weitere Verschlechterungen der Sehschärfe zur Folge. Darüber hinaus wurde die Kontrolle der Stoffwechsellage durch das Eintreten einer Schwangerschaft erschwert. In Anbetracht dieser Krankengeschichte, speziell dem raschen Wechsel von Hyper- und Hypoglykämien bei Vorliegen einer Schwangerschaft, konnte der Effekt von Bevacizumab auf Sehschärfe und Netzhautdicke nicht ausreichend beurteilt werden. Folglich wurde die Patientin als Ausreißer gekennzeichnet und nicht in die Berechnungen eingeschlossen.

Die vorliegende Arbeit konzentrierte sich auf die Einflussgrößen: Zeitpunkt der Untersuchung, Entität des Venenverschlusses, Verschlussdauer und Ausgangsvisus. Darüber hinaus sind folgende weitere Einflussgrößen wichtig, die in einer Vielzahl von Arbeiten ermittelt wurden, ohne dass eine Wichtung der Einflussgrößen erfolgt ist: die Integrität der inneren und äußeren Photorezeptorenschicht, der frühe Visusgewinn bei Patienten mit BRVO bzw. das Ansprechen auf die erste Bevacizumabinjektion bei Patienten mit CRVO, das Alter und die Netzhautdicke bei Patienten mit CRVO, Vorbehandlungen und die Höhe des VEGF-Spiegels und anderer Cytokine (Sakamoto et al., 2009; Chung et al., 2008; Hoeh et al., 2009; Kondo et al., 2009; Ach et al., 2009; Stahl et al., 2009; Kreutzer et al., 2008; Park und Ahn, 2009; Funk et al., 2009).

4.3 Einfluss des Untersuchungszeitpunktes auf Visus- und Netzhautdicke

In der vorliegenden Untersuchung konnten durch die Bevacizumabgabe bei Patienten mit DR nach 13-28 Wochen und bei Patienten mit RVO noch 29- 44 Wochen nach Injektion signifikante Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen verzeichnet werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede von Visus und Netzhautdicke in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt festgestellt werden. Diese Aussage schließt jedoch die

frühzeitige Medikamentenwirkung in den ersten sechs Wochen und die Langzeitwirkungen nach 44 Wochen nicht ein. Im Widerspruch dazu ermittelten Stahl et al. (2007), dass die Mehrzahl der Patienten mit RVO eine Zunahme des Makulaödems zwischen drei und sechs Wochen nach Bevacizumabinjektion mit anschließender Visusverschlechterung aufweisen. In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit fanden sich keine Anzeichen für die Rückkehr des Makulaödems in der Gruppe RVO. Vielmehr konnte über den gesamten Zeitraum eine Abnahme der Netzhautdicke, mit signifikanten Ergebnissen in der U2 und U3 in der Gruppe RVO, nachgewiesen werden. Eine mögliche Ursache für den von uns beschriebenen, über Monate persistierenden Effekt einmaliger Bevacizumabinjektion auf Visus und Netzhautdicke könnte die länger als bisher angenommene VEGF-hemmende Wirkung von Bevacizumab im Glaskörper des menschlichen Auges sein. Da die Pharmakokinetik von Bevacizumab vor allem im Tiermodell untersucht wurde, ist wenig über die tatsächliche Kinetik des Präparats im Menschen bekannt. Außerdem sind die Ergebnisse der Bevacizumabanwendung aus Tierversuchen nur bedingt auf den Menschen zu übertragen. So fanden Krohne et al. (2008) heraus, dass die Halbwertszeit von Bevacizumab im menschlichen Auge mit 9,8 Tagen mehr als doppelt so lang ist wie im Hasenauge. In Kenntnis dieser Tatsache und vor dem Hintergrund, dass sich eine komplette VEGF-Blockade auch vier Wochen nach Bevacizumabinjektion nachweisen lässt (Beer et al., 2006), erscheint es möglich, dass sich Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen länger als bisher angenommen stabil verhalten können. Da jede Wiederholung der Injektion das Risiko für Endophthalmitiden und Netzhautschäden erhöht (Dafer et al., 2007), ist die Botschaft von nachhaltigen Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen durch ein zurückhaltendes Injektionsschema von großer Bedeutung. Unabhängig davon, ob sich diese Erkenntnis in Zukunft durchsetzen wird, kann festgehalten werden, dass die Wiederholung einer Bevacizumabinjektion bei Patienten mit RVO nicht nach festen Zeitintervallen, sondern nach dem Vorhandensein eines Makulaödems erfolgen sollte, da sonst die Möglichkeit lang anhaltender Effekte nach einmaliger Injektion unberücksichtigt bleibt. Zum gleichen Fazit kommen Höh et al. (2008) und Kondo et al. (2009) nach eigenen Untersuchungen. Letztere fanden heraus, dass ca. 28%, der von ihnen behandelten Patienten mit BRVO nur einer Injektion bedurften, um den Visus über ein Jahr zu stabilisieren oder sogar zu

verbessern. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit machen eine Verallgemeinerung auf Patienten mit DR nicht möglich. Aufgrund der geringen Fallzahlen in der U3, kann für diese Gruppe eine langanhaltende Wirkung von Bevacizumabinjektionen in der vorliegenden Untersuchung nicht beurteilt werden.

4.4 Einfluss der Entität der Verschlusserkrankung auf Visus und Netzhautdicke

Der Vergleich beider RVO- Entitäten zur Ausgangsuntersuchung ergab, dass Patienten mit BRVO einen signifikant besseren Ausgangsvisus als Patienten mit CRVO aufwiesen. Eine mögliche Ursache dafür ist in der schlechteren retinalen Perfusionssituation von Patienten mit CRVO zu sehen. Die retinale Perfusion hat ihrerseits Einfluss auf den Visus. Unabhängig dieser unterschiedlichen Ausgangssituation konnten im Verlauf unserer Untersuchungen bei beiden RVO-Entitäten signifikante Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen festgestellt werden. Sowohl bei Patienten mit BRVO als auch bei Patienten mit CRVO waren über den gesamten Untersuchungszeitraum ein Anstieg des Visus und ein Rückgang der Netzhautdicke zu verzeichnen. Dagegen berichten zahlreiche Studien über keine oder nicht signifikante Visusverbesserungen nach Bevacizumabinjektion in CRVO- erkrankten Augen (Prager et al., 2009; Beutel et al., 2008; Kriechbaum et al., 2008; Moschos und Moschos, 2008). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen in keiner Weise einen funktionellen Nachteil für Patienten mit CRVO nach Bevacizumabinjektion. Ganz im Gegenteil deuten die Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen trotz signifikant schlechterer Ausgangswerte bei Patienten mit CRVO auf einen mindestens gleichwertigen Effekt der Behandlung hin.

In dem Kapitel 4.6 wird erörtert, dass der Ausgangsvisus ein wichtiger Einflussfaktor für den therapeutischen Erfolg bei RVO-Patienten ist. Mehrere Studien bestätigen, dass ein schlechter Ausgangsvisus bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen einen größeren Visusanstieg nach Bevacizumabtherapie zur Folge hat als ein guter Ausgangsvisus (Stahl et al., 2007; Kondo et al., 2009; Kriechbaum et al., 2008). Ein möglicher Grund dafür ist in der ischämiebedingten VEGF-Spiegelerhöhung zu finden. Patienten mit CRVO haben im Vergleich zu Patienten mit BRVO eine größere

minderperfundierte retinale Fläche (Scott et al., 2009b); Kriechbaum et al., 2008). Diese ist in der Lage eine größere VEGF-Sekretion anzuregen. Die Folgen lassen sich angiographisch durch einen schlechteren Ausgangsvisus und durch signifikant höhere intravitreale VEGF-Spiegel bei Patienten mit CRVO nachweisen (Funk et al., 2009; Noma et al., 2008). Dieser höhere VEGF-Spiegel könnte nun für einen größeren Effekt des Anti-VEGF-Präparates Bevacizumab bei Patienten mit CRVO verantwortlich sein. Bislang wurden keine signifikanten Unterschiede der Bevacizumabinjektion auf den VEGF-Spiegel zwischen den Entitäten CRVO und BRVO nachgewiesen. Zu diesem Thema liegt nur eine einzige Studie vor (Funk et al., 2009), deren Aussagekraft auf Grund einer sehr kleinen Fallzahl limitiert ist. Weitere Untersuchungen des VEGF-Spiegels nach Bevacizumabinjektion bei Patienten mit BRVO und CRVO könnten dazu beitragen, den Einfluss der Entität auf den funktionellen und anatomischen Therapieerfolg zu klären. Als Fazit sollte beiden Patientengruppen die Behandlung mit Bevacizumab auch weiterhin empfohlen werden, den Patienten mit CRVO aufgrund der zu erwartenden Visusverbesserung und den Patienten mit BRVO zur Stabilisierung und/oder Verbesserung ihres Visus.

4.5 Einfluss der Verschlusszeit auf Visus und Netzhautdicke

Unsere Patienten mit einer Bevacizumabinjektion hatten innerhalb der ersten drei Monate nach Verschlussereignis kein besseres Visusergebnis als solche mit einer Injektion zu einem späteren Zeitpunkt. Dieses Ergebnis bestätigen sowohl Stahl et al. (2009), Priglinger et al. (2007) und Chung et al. (2008). Letztere vermuten einen Zusammenhang zwischen der Verschlussdauer und dem postoperativen Visusergebnis, können dies aufgrund geringer Fallzahlen ihrer Studie aber nicht nachweisen. In der einfaktoriellen Varianzanalyse zeigte sich jedoch ein signifikanter Einfluss der Verschlussdauer auf den postoperativen Visus und die postoperative Netzhautdicke, wenn die Einteilung des Verschlussalters statt in Monaten in Wochen erfolgte. Dieses Ergebnis bestätigt die früheren Ergebnisse von Stahl et al. (2007) und Kriechbaum et al. (2008). Beide Arbeitsgruppen kamen zu dem Ergebnis, dass eine kurze Verschlussdauer signifikant mit einem besseren Visus nach Bevacizumabinjektion korreliert. Doch nur Kriechbaum et al. (2008) geben in ihrer

Arbeit den Koeffizienten an, welcher bei $r = 0,49$ liegt. Kriechbaum et al. (2008), vermuten, dass der Einfluss der Verschlussdauer durch die irreversible Schädigung der Netzhaut hervorgerufen wird, die umso größer ist je länger der Verschluss andauert. Dementgegen stehen jedoch Resultate von Yamauchi et al. (2009). Sie konnten bei den von ihnen untersuchten Patienten auch nach einer durchschnittlichen Verschlusszeit von 337 Tagen signifikante Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen durch Bevacizumabinjektion nachweisen. Sowohl die Untersuchung von Yamauchi et al. (2009) als auch die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass Visusverbesserungen und Netzhautdickenreduktionen auch Monate nach dem Verschlussereignis durch eine Bevacizumabinjektion möglich sind, dies schließt jedoch einen Einfluss der Verschlussdauer auf die postoperative Visus und Netzhautdicke nicht aus.

4.6 Einfluss des Ausgangsvisus auf Visus und Netzhautdicke

In der vorliegenden Arbeit wurde ein klarer Zusammenhang zwischen dem Ausgangsvisus und der postoperativen Visusveränderung in den Gruppen RVO und DR nachgewiesen. Im natürlichen Verlauf der RVO ist ein direkter Zusammenhang zwischen Ausgangsvisus und Visusverbesserung beschrieben (Anon., 1997; Zhang und Xia, 2002). Im Gegensatz dazu zeigt die vorliegende Arbeit, dass Patienten mit schlechtem Ausgangsvisus unter der Therapie mit Bevacizumab eine größere Visusverbesserung erfahren als jene mit initial gutem Visus. Verschiedene andere Arbeitsgruppen, die ebenfalls Patienten mit RVO untersuchten, kamen zum gleichen Ergebnis (Stahl et al. (2007), Kondo et al. (2009) und Kriechbaum et al. (2008)). Jonas et al. (2005b), die Patienten mit diabetischem Makulaödem nach Triamcinolonbehandlung untersuchten, bestätigten das Ergebnis ebenfalls und schlussfolgerten, dass ein niedriger Ausgangsvisus mehr Potential hat, sich durch therapeutische Maßnahmen zu verbessern als ein initial guter Visus. Dass die Visusverbesserung bei Patienten mit schlechtem Ausgangsvisus tatsächlich mit einer signifikanten Reduktion der Netzhautdicke einhergeht, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden.

4.7 Limitationen und Perspektiven

Ein Faktor, der die Aussagen der vorliegenden Studie limitiert und Verallgemeinerungen nur bedingt zulässt, ist die kleine Fallzahl, die durch weiteren Rückgang der Patientenzahlen mit fortlaufender Nachbeobachtungszeit gesteigert wird. So wurden in der U3 in keiner Subgruppe mehr als zehn Patienten untersucht. Unabhängig vom Untersuchungszeitraum wies die Subgruppe „Komplikation“ der DR eine sehr kleine Fallzahl auf, sodass hier eine vergleichende Auswertung der Glieder „NPDR mit CSME“ und „PDR“ nicht möglich war. Doch auch in den Gliedern „schlechter Ausgangsvisus“ und „guter Ausgangsvisus“ wurden nach der U0 weniger als sieben Patienten pro Glied und Untersuchung erfasst. An dieser Stelle sollte jedoch Erwähnung finden, dass die meisten Untersuchungen zu den besprochenen Krankheitsbildern durch geringe Patientenzahlen limitiert sind. Yamauchi et al. (2009) untersuchten sechs Augen von fünf Patienten. Die Fallzahlen unserer Untersuchung befinden sich im Mittelfeld derzeitiger Studien zur Bevacizumabtherapie bei den genannten Krankheitsbildern (Ferrara et al., 2007; Astam et al. 2009, Yanyali et al., 2009; Abegg et al., 2008; Gündüz und Bakri, 2008; Beutel et al., 2008; Rabena et al., 2007; Ituralde et al., 2006; Minella et al., 2008; Cheng et al., 2009).

Wenn es um den Einflussfaktor der postoperativen Dauer auf ein Therapieverfahren geht, sollten die Untersuchungen zu möglichst exakt definierten Zeitpunkten erfolgen. Beispielsweise am Tag der Injektion und postoperativ ein, fünf und zehn Tage nach erfolgter Therapie. Ein methodisches Problem der vorliegenden Arbeit entstand dadurch, dass im klinischen Alltag diese definierten Zeitpunkte, besonders wenn die Therapie sich über Monate erstreckte, nicht eingehalten werden konnten. Somit entstand eine Spannweite für die Ausgangsuntersuchung von bis zu 20 Wochen und eine noch größere für die Nachuntersuchungen. Die Lösung des Problems der variablen Untersuchungstermine nach erfolgter Injektion bestand darin, Zeitintervalle zu bilden. Anschließend wurden diesen Intervallen die einzelnen Untersuchungen retrospektiv zugeordnet. In der vorliegenden Arbeit wurden aus den Zeitintervallen 6 bis 12, 13 bis 28 und 29 bis 44 Wochen die Untersuchungen U1, U2 und U3 gebildet. Auf diese Weise konnten Untersuchungsmerkmale aus verschiedenen Zeitintervallen miteinander verglichen und eine Entwicklung in Bezug zum Ausgangswert des Untersuchungsmerkmals beobachtet und ausgewertet werden. Ein vergleichbares

Vorgehen findet sich in anderen retrospektiven Arbeiten, wie der von Gregori et al. (2009) oder der großen Multicenterstudie von Arevalo et al. (2007).

Ein weiteres „methodisches Problem“ im Umgang mit retrospektiven Daten bestand in der möglichen Verzerrung der Ergebnisse, hervorgerufen durch die abnehmenden Patientenzahlen bei fortschreitender Nachbeobachtungszeit. Um korrekte Ergebnisse zu erzielen, wurden die Visus- und Netzhautdickendifferenzen aus „korrespondierenden“ prä- und postoperativen Werten gebildet und anschließend gemittelt. Ein Beispiel soll dieses Vorgehen verdeutlichen: In der Gruppe „RVO“ wurde präoperativ bei 35 Patienten die Sehschärfe erhoben. Postoperativ, zum Zeitpunkt U3, waren es jedoch nur 17 Patienten, die nachuntersucht wurden. Nun würde die Differenz der gebildeten Visusmittelwerte keine starke Aussagekraft hinsichtlich der postoperativen Visusverbesserung besitzen, da zur U0 Patienten untersucht wurden, die in der U3 gar nicht erfasst worden sind. Mit anderen Worten: die Ermittlung korrekter Ergebnisse wäre durch Extremwerte von Patienten bedroht, die zwar in der Ausgangsuntersuchung, jedoch zu keinem anderen Untersuchungszeitpunkt Berücksichtigung gefunden haben. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit nur diejenigen Patienten in die Berechnung einbezogen, die auch tatsächlich zur Nachuntersuchung erschienen sind. Um diese Korrespondenz zwischen präoperativ und postoperativ zu gewährleisten, wurden zuerst die Differenzen und anschließend die Mittelwerte gebildet. Um einen systematischen Bias auszuschließen, wurden die Mittelwerte der zur Nachuntersuchung erschienen mit den Mittelwerten der nicht erschienen Patienten verglichen. Weder bei allen Patienten zusammen, noch in den Gruppen DR oder RVO konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Damit konnte eine selektionsbedingte Verzerrung der Ergebnisse ausgeschlossen werden.

Retrospektive Arbeiten sind häufig dadurch charakterisiert, dass trotz ausführlicher Durchsicht der Krankenakten nicht alle zu erfassenden Daten verfügbar sind. Ach et al. (2009) berichteten über anamnestiche Schwierigkeiten, die dadurch entstanden, dass einigen Patienten mit RVO der Beschwerdebeginn nicht mehr rememberlich war. Folglich konnte die Verschlussdauer nicht eruiert werden. Auch der Umstand, dass unterschiedliche Untersucher an der Krankenblattführung beteiligt waren, hatte Einfluss auf deren Vollständigkeit. Im Resultat führten diese „Lücken“ ebenfalls dazu, dass mit steigendem Abstand des Untersuchungstermins zum Injektionszeitpunkt bei

zunehmend weniger Patienten Visus- und Netzhautdickenentwicklung nachvollziehbar waren. Im Idealfall sollte ein Studienpatient für den Zeitraum der Studie von einem Untersucher betreut werden. Auf diese Weise könnten interpersonelle Unterschiede der Untersucher auf das Ergebnis vermieden und eine einheitlichere Krankenblattführung erreicht werden.

Als Perspektiven ergeben sich aus unseren Untersuchungen folgende Hypothesen:

- Da weder mittels Visusmessung die Netzhautdicke noch mittels Netzhautdickenbestimmung der Visus vorhergesagt werden kann, sollten bei Patienten mit DR und RVO beide Untersuchungsverfahren routinemäßig durchgeführt werden.
- Bei Patienten mit RVO ist die retinale Ischämie ein entscheidender Einflussfaktor der den Ausgangsvisus vor und die Visusverbesserung nach der Bevacizumabinjektion bestimmt.

5 Zusammenfassung

Dissertation zu Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der intravitrealen Bevacizumab-behandlung bei diabetischer Retinopathie und retinalem Venenverschluss

eingereicht von Michael Schneider,
geboren am 17.02.1983 in Potsdam – Babelsberg

angefertigt an der:
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Leipzig

betreut von:
Prof. Dr. med. P. Wiedemann

eingereicht im August 2010

Der medikamentöse Einsatz von Inhibitoren der Angiogenese stellt, wenige Jahre nach deren Entwicklung, eine herausragende Errungenschaft der modernen Medizin dar. Auf dem Gebiet der Augenheilkunde ist es möglich geworden, funktionelle Verbesserungen (Zunahme der Sehschärfe) und anatomische Verbesserungen (Abnahme der Netzhautdicke) in den Krankheitsbildern diabetische Retinopathie (DR) und retinaler Venenverschluss (RVO) zu erreichen. Diese bilden die Hauptursachen für Erblindung jenseits der Neugeborenenperiode in den industrialisierten Ländern. Trotz vielfältiger Studien, die Erfolge mit Angiogenesehemmern nachweisen konnten, musste festgestellt werden, dass nicht alle von diesen Krankheitsbildern betroffenen Menschen von dieser neuen Therapieform profitieren.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, ausgewählte Einflussfaktoren zu untersuchen, anhand derer sich der Therapieerfolg von Bevacizumab, als wichtiger Vertreter der Angiogenesehemmer, bei Patienten mit DR und RVO vorhersagen lässt. Als Messgrößen für den Therapieerfolg wurden der Visus und die Netzhautdicke ausgewählt und deren Veränderung im Verlauf der Behandlung bestimmt. Zwar konnten wir keine Korrelation beider Größen feststellen, die Veränderung von Visus und Netzhautdicke im Verlauf der Untersuchungen zeigte jedoch einen signifikanten Zusammenhang in der Gestalt, dass eine Netzhautdickenabnahme mit einer Visusverbesserung einhergeht.

Nachdem wir bestätigen konnten, dass die Bevacizumabinjektion signifikante Visusverbesserungen und Netzhautdickenabnahmen bei den von uns behandelten Patienten zur Folge hat, untersuchten wir die Wirksamkeit der Behandlung in Abhängigkeit von den verschiedenen Ausprägungsformen der Krankheitsbilder. In der Gruppe „RVO“ konnten wir feststellen, dass Bevacizumab sowohl bei Patienten mit Astvenenverschluss als auch bei Zentralvenenverschluss wirksam ist. In der Gruppe „DR“ konnten wir dies nur für Patienten mit nicht proliferativer DR nachweisen, da bei Patienten mit proliferativer DR, aufgrund geringer Patientenzahlen, keine differenzierte Auswertung möglich war.

Als nächstes ermittelten wir den Einfluss des „Untersuchungszeitpunkt“ auf Visus und Netzhautdicke bei Patienten mit RVO. Anders als in aktuellen Studien beschrieben, konnten wir keine nachlassende Wirkung des Medikamentes in dem von uns untersuchten Zeitraum, 6 bis 44 Wochen nach Injektion, beobachten. Entsprechende Ergebnisse zur Bedeutsamkeit des Einflussfaktors „Untersuchungszeitpunkt“ können wir, bei Patienten mit DR aufgrund stark abnehmender Patientenzahlen über den Untersuchungszeitraum nicht feststellen.

Als weiteren Einflussfaktor untersuchten wir den Visus vor Behandlungsbeginn. Nach unseren Ergebnissen besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem schlechten Ausgangsvisus und einem guten Ansprechen auf die Bevacizumabbehandlung für Patienten mit DR und RVO. Wir unterstützten die Erkenntnis, dass schlechte Ausgangswerte des Visus ein größeres Potential besitzen, sich im Behandlungsverlauf zu verbessern. Als Fazit der Untersuchung des Ausgangsvisus als Einflussfaktor auf den Therapieerfolg kommen wir zu der Erkenntnis, dass Patienten mit DR oder RVO und schlechtem Ausgangsvisus eine Behandlung mit Bevacizumab anzuraten ist, da diese eine Verbesserung der Sehschärfe zu erwarten haben. Die Verschlussdauer ist nach unseren Ergebnissen kein relevanter Einflussfaktor für den Therapieerfolg und sollte folglich kein Grund sein, Patienten von der Behandlung mit Bevacizumab auszuschließen. Als Konsequenz stellt sich die Frage, ob eine besonders frühzeitige Therapie, zeitnah nach dem Verschlussereignis, wie sie von einigen Autoren empfohlen wird, sinnvoll ist oder eine spontane Besserung abgewartet werden kann, mit der Prämisse, die Bevacizumabbehandlung dann anzubieten, wenn die Spontanbesserung nicht einsetzt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können eine Entscheidungshilfe für den Einsatz der Bevacizumabbehandlung bei Patienten mit DR und RVO darstellen.

Literaturverzeichnis

- Abegg, M., Tappeiner, C., Wolf-Schnurrbusch, U., Barthelmes, D., Wolf, S. und Fleischhauer, J. (2008): Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema with bevacizumab. *BMC Ophthalmol.* 29;8:18.
- Ach, T., Hoeh, A.E., Schaal, K.B., Scheuerle, A.F. und Dithmar, S. (2009): Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 9.
- Adamis, A.P., Miller, J.W., Bernal, M.T., D'Amico, D.J., Folkman, J., Yeo, T.K. und Yeo, K.T. (1994): Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 118(4):445-50.
- Ahmadi, A.A., Chuo, J.Y., Banashkevich, A., Ma, P.E. und Maberley, D.A. (2009): The effects of intravitreal bevacizumab on patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol* 44(2):154-9.
- Ahmadi, H., Ramezani, A., Shoeibi, N., Bijanzadeh, B., Tabatabaei, A., Azarmina, M., Soheilian, M., Keshavarzi, G. und Mohebbi, M.R. (2008): Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246(4):483-9.
- Aiello, L.P., Avery, R.L., Arrigg, P.G., Keyt, B.A., Jampel, H.D., Shah, S.T., Pasquale, L.R., Thieme, H., Iwamoto, M.A. und Park, J.E. (1994): Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1;331(22):1480-7.
- Aiello, L.P., Northrup, J.M., Keyt, B.A., Takagi, H. und Iwamoto, M.A. (1995): Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol.* 113(12):1538-44.
- Akduman, L. und Olk, R.J. (1997): Diode laser (810 nm) versus argon green (514 nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 104(9):1433-41.
- Algvere, P.V., von Wendt, G., Gudmundsson, J., Seregard, S. und Kvanta, A. (2009): Visual improvement in central retinal vein occlusion (CRVO) following intravitreal injections of bevacizumab (Avastin). *Acta Ophthalmol.* 7.
- Alkuraya, H., Kangave, D. und Abu El-Asrar, A.M. (2005): The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol.* 26(3):93-9.
- Amadio, M., Scapagnini, G., Lupo, G., Drago, F., Govoni, S. und Pascale, A. (2008): PKC β 1/HuR/VEGF: A new molecular cascade in retinal pericytes for the regulation of VEGF gene expression. *Pharmacol Res.* 57(1):60-6.
- Andreoli, C.M. und Miller, J.W. (2007): Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 18(6):502-8. Review.
- Anon., (1981): Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 21(1 Pt 2):1-226.
- Anon., (1984): Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol.* 15;98(3):271-82.
- Anon., (1985): Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol.* 103(12):1796-806.

- Anon., (1986): Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol.* 104(1):34-41.
- Anon., (1988): Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. *Ophthalmology.* 95(10):1307-20.
- Anon., (1991): Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 98(5 Suppl):786-806.
- Anon., (1993): Central vein occlusion study of photocoagulation therapy. Baseline findings. Central Vein Occlusion Study Group. *Online J Curr Clin Trials.* Doc No 95
- Anon., (1995a): A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology.* 102(10):1434-44.
- Anon., (1995b): Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology.* 102(10):1425-33.
- Anon., (1997): Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 115(4):486-91. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 115(10):1275.
- Anon., (1998): Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 352(9131):854-65.
- Antcliff, R.J. und Marshall, J. (1999): The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol.* 14(4):223-32.
- Appiah, A.P. und Trempe, C.L. (1989): Risk factors associated with branch vs. central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol.* 21(4):153-5, 157.
- Arevalo, J.F., Fromow-Guerra, J., Quiroz-Mercado, H., Sanchez, J.G., Wu, L., Maia, M., Berrocal, M.H., Solis-Vivanco, A. und Farah, M.E.; Pan-American Collaborative Retina Study Group. (2007): Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology.* 114(4):743-50.
- Arevalo, J.F., Sanchez, J.G., Fromow-Guerra, J., Wu, L., Berrocal, M.H., Farah, M.E., Cardillo, J. und Rodríguez, F.J. (2009): Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 247(6):735-43.
- Arsene, S., Vierron, E., Le Lez, M.L., Herault, B., Gruel, Y., Pisella, P.J., Giraudeau, B. und Tranquart, F. (2009): Conversion from nonischemic to ischemic retinal vein occlusion: prediction by venous velocity on color Doppler imaging. *Eur J Ophthalmol.* 19(6):1009-16.
- Astam, N., Batioğlu, F. und Ozmert, E. (2009): Short-term efficacy of intravitreal bevacizumab for the treatment of macular edema due to diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol.* 29(5):343-8.
- Avitabile, T., Longo, A. und Reibaldi, A. (2005): Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 140(4):695-702.
- Awdeh, R.M., Elsing, S.H., Deramo, V.A., Stinnett, S., Lee, P.P. und Fekrat, S. (2009): Vision-related quality of life in persons with branch retinal vein occlusion (BRVO) using the 25-item NEI Visual Function Questionnaire. *Br J Ophthalmol.* 7.
- Bach, M. und Kommerell, G. (1998): Determining visual acuity using European normal values: scientific principles and possibilities for automatic measurement. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 212(4):190-5.
- Bakri, S.J. und Kaiser, P.K. (2005): Posterior subtenon triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 139(2):290-4.

- Bandello, F., Pognuz, R., Polito, A., Pirracchio, A., Menchini, F. und Ambesi, M. (2003): Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol.* 18(4):251-8.
- Barnstable, C.J. und Tombran-Tink, J. (2004): Neuroprotective and antiangiogenic actions of PEDF in the eye: molecular targets and therapeutic potential. *Prog Retin Eye Res.* 23(5):561-77.
- Bearely, S. und Fekrat, S. (2004): Controversy in the management of retinal venous occlusive disease. *Int Ophthalmol Clin.* 44(4):85-102.
- Beer, P.M., Wong, S.J., Hammad, A.M., Falk, N.S., O'Malley, M.R. und Khan, S. (2006): Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina.* 26(8):871-6.
- Bek, T. (2009): Inner retinal ischaemia: current understanding and needs for further investigations. *Acta Ophthalmol.* (4):362-7.
- Benson, W.E., Brown, G.C., Tasman, W. und McNamara, J.A. (1988): Complications of vitrectomy for non-clearing vitreous hemorrhage in diabetic patients. *Ophthalmic Surg.* 19(12):862-4.
- Berker, N. und Batman, C. (2008): Surgical treatment of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 86(3):245-52.
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.: <http://www.augeninfo.de/patinfo/ivom.pdf>
- Beutel, J., Ziemssen, F., Lücke, M., Partsch, M., Bartz-Schmidt, K.U. und Gelissen, F. (2008): Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: one-year results. The Bevacizumab Study Group. *Int Ophthalmol.* 20.
- Bhagat, N., Grigorian, R.A., Tutela, A. und Zarbin, M.A. (2009): Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 54(1):1-32.
- Boehm, B.O., Lang, G., Volpert, O., Jehle, P.M., Kurkhaus, A., Rosinger, S., Lang, G.K. und Bouck, N. (2003): Low content of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (PEDF) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 46(3):394-400.
- Bresnick, G.H. (1983): Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology.* 90(11):1301-17.
- Brown, D.M., Campochiaro, P.A., Singh, R.P., Li, Z., Gray, S., Saroj, N., Rundle, A.C., Rubio, R.G. and Murahashi, W.Y., CRUISE Investigators. (2010): Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 117(6):1124-1133.e1.
- Brown, D.M., Kaiser, P.K., Michels, M., Soubrane, G., Heier, J.S., Kim, R.Y., Sy, J.P. und Schneider, S. (2006): Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. ANCHOR Study Group. *N Engl J Med.* 5;355(14):1432-44.
- Brown, M.M., Brown, G.C., Sharma, S. und Shah, G. (1999): Utility values and diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 128(3):324-30.
- Browning, D.J. und Fraser, C.M. (2004): Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology.* 111(6):1196-200.
- Browning, D.J., Altaweel, M.M., Bressler, N.M., Bressler, S.B. und Scott, I.U.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2008): Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol.*;146(5):649-55, 655.e1-6.
- Browning, D.J., Glassman, A.R., Aiello, L.P., Beck, R.W., Brown, D.M., Fong, D.S., Bressler, N.M., Danis, R.P., Kinyoun, J.L., Nguyen, Q.D., Bhavsar, A.R., Gottlieb, J., Pieramici, D.J., Rauser, M.E., Apte, R.S., Lim, J.I. und Miskala, P.H. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2007): Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 114(3):525-36.
- Bursell, S.E. und King, G.L. (1999): Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract.* 45(2-3):169-82.

- Caldwell, R.B., Bartoli, M., Behzadian, M.A., El-Remessy, A.E., Al-Shabrawey, M., Platt, D.H. und Caldwell, R.W. (2003): Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 19(6):442-55.
- Campochiaro, P.A., Heier, J.S., Feiner, L., Gray, S., Saroj, N., Rundle, A.C., Murahashi, W.Y. und Rubio, R.G., BRAVO Investigators. (2010): Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 117(6):1102-1112.e1.
- Canning, P., Glenn, J.V., Hsu, D.K., Liu, F.T., Gardiner, T.A. und Stitt, A.W. (2007): Inhibition of advanced glycation and absence of galectin-3 prevent blood-retinal barrier dysfunction during short-term diabetes. *Exp Diabetes Res.* 2007:51837.
- Cekiç, O., Chang, S., Tseng, J.J., Barile, G.R., Del Priore, L.V., Weissman, H., Schiff, W.M. und Ober, M.D. (2005): Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 25(7):851-5.
- Chaturvedi, N., Sjolie, A.K., Stephenson, J.M., Abrahamian, H., Keipes, M., Castellarin, A., Rogulja-Pepeonik, Z. und Fuller, J.H. (1998): Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. *EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet.* 3;351(9095):28-31.
- Chen, H.C., Wiek, J., Gupta, A., Luckie, A. und Kohner, E.M. (1998): Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 82(2):162-7.
- Cheng, K.C., Wu, W.C. und Chen, K.J. (2009): Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond).* 23(11):2023-33.
- Chew, E.Y., Klein, M.L., Ferris, F.L. 3rd, Remaley, N.A., Murphy, R.P., Chantry, K., Hoogwerf, B.J. und Miller, D. (1996): Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol.* 114(9):1079-84.
- Christoffersen, N.L. und Larsen, M. (1999): Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 106(11):2054-62.
- Chua, B., Kifley, A., Wong, T.Y. und Mitchell, P. (2005): Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study. *Am J Ophthalmol.* 139(1):181-2.
- Chung, E.J., Hong, Y.T., Lee, S.C., Kwon, O.W. und Koh, H.J. (2008): Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246(9):1241-7.
- Chung, S.S. und Chung, S.K. (2005): Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr Drug Targets.* 6(4):475-86.
- Ciardella, A.P., Yannuzzi, L.A., Freund, K.B., DiMichele, D., Nejat, M., De Rosa, J.T., Daly, J.R. und Sisco, L. (1998): Factor V Leiden, activated protein C resistance, and retinal vein occlusion. *Retina.* 18(4):308-15.
- Cogan, D.G., Toussaint, D. und Kuwabara, T. (1961): Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 66:366-78.
- Cruciani, F., Moramarco, A., Curto, T., Labate, A., Recupero, V., Conti, L., Gandolfo, G.M. und Balacco Gabrieli, C. (2003): MTHFR C677T mutation, factor II G20210A mutation and factor V Leiden as risks factor for youth retinal vein occlusion. *Clin Ter.* 154(5):299-303.
- Cruickshanks, K.J., Ritter, L.L., Klein, R. und Moss, S.E. (1993): The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology.* 100(6):862-7.
- Cunningham, M.A., Edelman, J.L. und Kaushal, S. (2008): Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol.* 53(2):139-49.

- Dafer, R.M., Schneck, M., Friberg, T.R. und Jay W.M. (2007): Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: a review of risk. *Semin Ophthalmol.* 22(3):201-4.
- Davidov, E., Breitscheidel, L., Clouth, J., Reips, M. und Happich, M. (2009): Diabetic retinopathy and health-related quality of life. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 247(2):267-72.
- De Sanctis, M.T., Cesarone, M.R., Belcaro, G., Incandela, L., Steigerwalt, R., Nicolaides, A.N., Griffin, M. und Geroulakos, G. (2002): Treatment of retinal vein thrombosis with pentoxifylline: a controlled, randomized trial. *Angiology.* 53 Suppl 1:S35-8.
- Deramo, V.A., Cox, T.A., Syed, A.B., Lee, P.P. und Fekrat, S. (2003): Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol.* 121(9):1297-302.
- Di Capua, M., Coppola, A., Albisinni, R., Tufano, A., Guida, A., Di Minno, M.N., Cirillo, F., Loffredo, M. und Cerbone, A.M. (2009): Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis.* (Epub)
- Do Carmo, A., Ramos, P., Reis, A., Proença, R. und Cunha-vaz, J.G. (1998): Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res.* 67(5):569-75.
- Dowler, J.G. (2003): Laser management of diabetic retinopathy. *J R Soc Med.* 96(6):277-9
- Egger, M., Davey Smith, G., Stettler, C. und Diem, P. (1997): Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med.* 14(11):919-28.
- Ehrlich, R., Ciulla, T.A., Moss, A.M. und Harris, A. (2009): Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion: 6 months of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 8.
- Einarsdóttir, A.B. und Stefánsson, E. (2009): Prevention of diabetic retinopathy. *Lancet.* 18;373(9672):1316-8.
- Elman, M.J. (1996): Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 94:471-504.
- Elman, M.J., Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2008): A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 115(9):1447-9, 1449.e1-10.
- Engler, C.B., Parving, H.H., Mathiesen, E.R., Larsen, M. und Lund-Andersen, H. (1991): Blood-retina barrier permeability in diabetes during acute ACE-inhibition. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 69(5):581-5.
- Entezari, M., Ahmadi, H., Dehghan, M.H., Ramezani, A., Bassirnia, N. und Anissian, A. (2005): Posterior sub-tenon triamcinolone for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 15(6):746-50.
- Eremina, V., Sood, M., Haigh, J., Nagy, A., Lajoie, G., Ferrara, N., Gerber, H.P., Kikkawa, Y., Miner, J.H. und Quaggin, S.E. (2003): Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest.* 111(5):707-16.
- Esteves, J., Laranjeira, A.F., Roggia, M.F., Dalpizol, M., Scocco, C., Kramer, C.K., Azevedo, M.J. und Canani, L.H. (2008): Diabetic retinopathy risk factors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 52(3):431-41.
- Faghihi, H., Roohipour, R., Mohammadi, S.F., Hojat-Jalali, K., Mirshahi, A., Lashay, A., Piri, N. und Faghihi, Sh. (2008): Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 18(6):941-8.
- Famiglietti, E.V., Stopa, E.G., McGookin, E.D., Song, P., LeBlanc, V. und Streeten, B.W. (2003): Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res.* 18;969(1-2):195-204.
- Fekrat, S., Goldberg, M.F. und Finkelstein, D. (1998): Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 116(1):43-52.

- Feman, S.S. (1974): The natural history of the first clinically visible features of diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 92:745-73.
- Ferrara, D.C., Koizumi, H. und Spaide, R.F. (2007): Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 144(6):864-71.
- Ferrara, N. (2001): Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 280(6):C1358-66.
- Ferrara, N. (2004): Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 25(4):581-611.
- Fischer, M.E., Cruickshanks, K.J., Klein, B.E., Klein, R., Schubert, C.R. und Wiley, T.L. (2009): Multiple sensory impairment and quality of life. *Ophthalmic Epidemiol.* 16(6):346-53.
- Fong, D.S., Aiello, L.P., Ferris, FL 3rd und Klein, R. (2004): Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 27(10):2540-53.
- Fong, D.S., Strauber, S.F., Aiello, L.P., Beck, R.W., Callanan, D.G., Danis, R.P., Davis, M.D., Feman, S.S., Ferris, F., Friedman, S.M., Garcia, C.A., Glassman, A.R., Han, D.P., Le, D., Kollman, C., Lauer, A.K., Recchia, F.M. und Solomon, S.D. (2007): Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Arch Ophthalmol.* 125(4):469-80.
- Frangieh, G.T., Green, W.R., Barraquer-Somers, E. und Finkelstein, D. (1982): Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol.* 100(7):1132-40.
- Fraser-Bell, S., Kaines, A. und Hykin, P.G. (2008): Update on treatments for diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol.* 19(3):185-9.
- Friberg, T.R. und Karatza, E.C. (1997): The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology.* 104(12):2030-8.
- Funatsu, H., Yamashita, H., Ikeda, T., Nakanishi, Y., Kitano, S. und Hori, S. (2002): Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol.* 133(4):537-43.
- Funatsu, H., Yamashita, H., Nakamura, S., Mimura, T., Eguchi, S., Noma, H. und Hori, S. (2006). Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 113(2):294-301.
- Fung, A.E., Rosenfeld, P.J. und Reichel, E. (2006): The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.* 90(11):1344-9.
- Funk, M., Kriechbaum, K., Prager, F., Benesch, T., Georgopoulos, M., Zlabinger, G.J. und Schmidt-Erfurth, U. (2009): Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50(3):1025-32.
- Gandorfer, A. (2007): Diffuse diabetic macular edema: pathology and implications for surgery. *Dev Ophthalmol.* 39:88-95.
- Gandorfer, A., Messmer, E.M., Ulbig, M.W. und Kampik, A. (2000): Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina.* 20(2):126-33.
- García-Arumí, J., Martínez-Castillo, V., Boixadera, A., Blasco, H. und Corcostegui, B. (2004): Management of macular edema in branch retinal vein occlusion with sheathotomy and recombinant tissue plasminogen activator. *Retina.* 24(4):530-40.
- Gewaily, D. und Greenberg, P.B. (2009): Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 21
- Gillies, M.C., Sutter, F.K., Simpson, J.M., Larsson, J., Ali, H. und Zhu, M. (2006): Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 113(9):1533-8.

- Girach, A. und Lund-Andersen, H. (2007): Diabetic macular oedema: a clinical overview. *Int J Clin Pract.* 61(1):88-97.
- Giugliano, D., Ceriello, A. und Paolisso, G. (1996): Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care.* 19(3):257-67.
- Glacet-Bernard, A., Coscas, G., Chabanel, A., Zourdani, A., Lelong, F. und Samama, M.M. (1994): A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol.* 118(4):421-9.
- Glacet-Bernard, A., Coscas, G., Chabanel, A., Zourdani, A., Lelong, F. und Samama, M.M. (1996): Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology.* 103(4):551-60.
- Golbert, A. und Campos, M.A. (2008): Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 52(2):307-14.
- Grant, M.B., Mames, R.N., Fitzgerald, C., Hazariwala, K.M., Cooper-DeHoff, R., Caballero, S. und Estes, K.S. (2000): The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care.* 23(4):504-9.
- Green, W.R., Chan, C.C., Hutchins, G.M. und Terry, J.M. (1981): Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina.* 1(1):27-55.
- Gregori, N.Z., Rattan, G.H., Rosenfeld, P.J., Puliafito, C.A., Feuer, W., Flynn, H.W. Jr., Berrocal, A.M., Al-Attar, L., Dubovy, S., Smiddy, W.E., Schwartz, S.G., Lee, W.H. und Murray, T.G. (2009): Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina.* 29(7):913-25.
- Gündüz, K. und Bakri, S.J. (2008): Intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond).* 22(9):1168-71.
- Gupta, A., Gupta, V., Thapar, S. und Bhansali, A. (2004): Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 137(4):675-82.
- Guthoff, R., Meigen, T., Hennemann, K. und Schrader, W. (2009): Comparison of Bevacizumab and Triamcinolone for Treatment of Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion - A Matched-Pairs Analysis. *Ophthalmologica.* 5;224(2):126-132.
- Haffner, S.M., Mitchell, B.D., Moss, S.E., Stern, M.P., Hazuda, H.P., Patterson, J., Van Heuven, W.A. und Klein, R. (1993): Is there an ethnic difference in the effect of risk factors for diabetic retinopathy? *Ann Epidemiol.* 3(1):2-8.
- Hamid, S., Mirza, S.A. und Shokh, I. (2008): Anatomic pattern of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *J Pak Med Assoc.* 58(5):233-6.
- Hannouche, R.Z. und Avila, M.P. (2009): Retinal thickness measurement and evaluation of natural history of the diabetic macular edema through optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol.* 72(4):433-8.
- Hansen, L.L., Wiek, J. und Arntz, R. (1988): Randomized study of the effect of isovolemic hemodilution in retinal branch vein occlusion. *Fortschr Ophthalmol.* 85(5):514-6.
- Haritoglou, C., Gerss, J., Sauerland, C., Kampik, A. und Ulbig, M.W. (2009): Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic macular oedema (CALDIRET study): randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 18;373(9672):1364-71.
- Haritoglou, C., Kook, D., Neubauer, A., Wolf, A., Priglinger, S., Strauss, R., Gandorfer, A., Ulbig, M. und Kampik, A. (2006): Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 26(9):999-1005.
- Hattenbach, L.O., Friedrich Arndt, C., Lerche, R., Scharrer, I., Baatz, H., Margaron, F., Richard, G., Behrens-Baumann, W. und Ohrloff, C. (2009): Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina.* 29(7):932-40.

- Hayreh, S.S. (2002): Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina*. 22(6):827; author reply 827.
- Hayreh, S.S. (2004): Radial optic neurotomy for nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 122(10):1572-3.
- Hayreh, S.S. (2005): Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. (4):493-519.
- Hayreh, S.S., Rojas, P., Podhajsky, P., Montague, P., Woolson, R.F. (1983): Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 90(5):488-506.
- Hayreh, S.S., Zimmerman, M.B. und Podhajsky, P. (1994): Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 117(4):429-41.
- Hee, M.R., Puliafito, C.A., Wong, C., Duker, J.S., Reichel, E., Schuman, J.S., Swanson, E.A. und Fujimoto, J.G. (1995): Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology*. 102(5):748-56.
- Heiduschka, P., Fietz, H., Hofmeister, S., Schultheiss, S., Mack, A.F., Peters, S., Ziemssen, F., Niggemann, B., Julien, S., Bartz-Schmidt, K.U. und Schraermeyer, U. (2007): Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. Tübingen Bevacizumab Study Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 48(6):2814-23.
- Hikichi, T., Konno, S. und Trempe, C.L. (1995): Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina*. 15(1):29-33.
- Ho, T.T., Kaiser, R. und Benson, W.E. (2006): Retinal complications of cataract surgery. *Compr Ophthalmol Update*. 7(1):1-10.
- Hoeh, A.E., Ach, T., Schaal, K.B., Scheuerle, A.F. und Dithmar, S. (2009): Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 247(12):1635-41.
- Hogeboom van Buggenum, I.M., Polak, B.C., Reichert-Thoen, J.W., de Vries-Knoppert, W.A., van Hinsbergh, V.W. und Tangelder, G.J. (2002): Angiotensin converting enzyme inhibiting therapy is associated with lower vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 45(2):203-9.
- Höh, A.E., Schaal, K.B. und Dithmar, S. (2007): Central and branch retinal vein occlusion. Current strategies for treatment in Germany, Austria and Switzerland. *Ophthalmologe*. 104(4):290-4.
- Höh, A.E., Schaal, K.B., Scheuerle, A., Schütt, F. und Dithmar, S. (2008): OCT-guided reinjection of 2.5 mg bevacizumab for treating macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmologe*. 105(12):1121-6.
- Holekamp, N.M., Thomas, M.A. und Pearson, A. (2005): The safety profile of long-term, high-dose intraocular corticosteroid delivery. *Am J Ophthalmol*. 139(3):421-8.
- Hou, J., Tao, Y., Jiang, Y.R., Li, X.X. und Gao, L. (2009): Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for macular edema due to branch retinal vein occlusion: a matched study. *Chin Med J (Engl)*. 20;122(22):2695-9.
- Houtsmuller, A.J., Vermeulen, J.A., Klotz, M., Zahn, K.J., Henkes, H.E., Baarsma, G.S. und Tijssen, J. (1984): The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl*. 15:219-29.
- Hsu, J., Kaiser, R.S., Sivalingam, A., Abraham, P., Fineman, M.S., Samuel, M.A., Vander, J.F., Regillo, C.D. und Ho, A.C. (2007): Intravitreal bevacizumab (avastin) in central retinal vein occlusion. *Retina*. 27(8):1013-9.
- Hsu, J.Y. und Wakelee, H.A. (2009): Monoclonal antibodies targeting vascular endothelial growth factor: current status and future challenges in cancer therapy. *BioDrugs*. 2009;23(5):289-304.
- Idris, I. und Donnelly, R. (2006): Protein kinase C beta inhibition: A novel therapeutic strategy for diabetic microangiopathy. *Diab Vasc Dis Res*. 3(3):172-8.

- Im, C.Y., Lee, S.Y. und Kwon, O.W. (2002): Collateral vessels in branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol.* 16(2):82-7.
- Inoguchi, T., Battan, R., Handler, E., Sportsman, J.R., Heath, W. und King, G.L. (1992): Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15;89(22):11059-63.
- Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH; SCORE Study Research Group, (2009): A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion. SCORE study report 5. *Arch Ophthalmol.* 127(9):1101-14.
- Ishida, S., Usui, T., Yamashiro, K., Kaji, Y., Amano, S., Ogura, Y., Hida, T., Oguchi, Y., Ambati, J., Miller, J.W., Gragoudas, E.S., Ng, Y.S., D'Amore, P.A., Shima, D.T. und Adamis, A.P. (2003): VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med.* 4;198(3):483-9.
- Iturralde, D., Spaide, R.F., Meyerle, C.B., Klancnik, J.M., Yannuzzi, L.A., Fisher, Y.L., Sorenson, J., Slakter, J.S., Freund, K.B., Cooney, M. und Fine, H.F. (2006): Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina.* 26(3):279-84.
- Jaissle, G.B. und Bartz-Schmidt, K.U. (2005): Intravitreal injections - high standard of the procedure is necessary. *Klin Monbl Augenheilkd.* 222(5):389.
- Jaissle, G.B., Leitritz, M., Gelissen, F., Ziemssen, F., Bartz-Schmidt, K.U. und Szurman, P. (2009): One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 247(1):27-33.
- Jakus, V. und Rietbrock, N. (2004): Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res.* 53(2):131-42.
- Janghorbani, M., Amini, M., Ghanbari, H. und Safaiee, H. (2003): Incidence of and risk factors for diabetic retinopathy in Isfahan, Iran. *Ophthalmic Epidemiol.* 10(2):81-95.
- Jefferies, P., Clemett, R. und Day, T. (1993): An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol.* 21(4):213-7.
- Jonas, J.B. (2005a): Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand.* 83(6):645-63.
- Jonas, J.B., Martus, P., Degenring, R.F., Kreissig, I. und Akkoyun, I. (2005b): Predictive factors for visual acuity after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 123(10):1338-43.
- Jorge, R., Costa, R.A., Calucci, D., Cintra, L.P. und Scott, I.U. (2006): Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina.* 26(9):1006-13.
- Kado, M., Jalkh, A.E., Yoshida, A., Takahashi, M., Wazen, N., Trempe, C.L. und Schepens, C.L. (1990): Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg.* 21(8):544-9.
- Kaiser, P.K. (2006): Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol.* 142(4):660-8.
- Kang, S.W., Sa, H.S., Cho, H.Y. und Kim, J.I. (2006): Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 124(5):653-8.
- Kaur, C., Foulds, W.S. und Ling, E.A. (2008): Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res.* 27(6):622-47.

- Keech, A.C., Mitchell, P., Summanen, P.A., O'Day, J., Davis, T.M., Moffitt, M.S., Taskinen, M.R., Simes, R.J., Tse, D., Williamson, E., Merrifield, A., Laatikainen, L.T., d'Emden, M.C., Crimet, D.C., O'Connell, R.L., Colman, P.G. und FIELD study investigators. (2007): Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 17;370(9600):1687-97.
- Kim, N.H., Jung, H.H., Cha, D.R. und Choi, D.S. (2000): Expression of vascular endothelial growth factor in response to high glucose in rat mesangial cells. *J Endocrinol*. 165(3):617-24.
- Kir, E., Tülin Berk, A., Osman Saatci, A., Kaynak, S. und Ergin, M.H. (1997-1998): Axial length and hyperopia in eyes with retinal vein occlusions. *Int Ophthalmol*. 21(4):209-11.
- Klein, B.E., Moss, S.E. und Klein, R. (1990): Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 13(1):34-40.
- Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E. und Meuer, S.M. (2000): The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 98:133-41; discussion 141-3.
- Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Davis, M.D. und DeMets, D.L. (1984a): The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 102(4):527-32.
- Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Davis, M.D. und DeMets, D.L. (1984b): The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 102(4):520-6.
- Klettner, A. und Roider, J. (2008): Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib in vitro: efficiency and possible additional pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Oct;49(10):4523-7. Epub 2008 Apr 25.
- Kniestedt, C. und Stamper, R.L. (2003): Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol Clin North Am*. 16(2):155-70
- Kohner, E.M., Hamilton, A.M., Bulpitt, C.J. und Dollery, C.T. (1974): Streptokinase in the treatment of central retinal vein occlusion. A controlled trial. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 94(2):599-603.
- Kondo, M., Kondo, N., Ito, Y., Kachi, S., Kikuchi, M., Yasuma, T.R., Ota, I., Kensaku, M. und Terasaki, H. (2009): Intravitreal injection of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results after 12 months and multiple regression analysis. *Retina*. 29(9):1242-8.
- Kook, D., Wolf, A., Kreutzer, T., Neubauer, A., Strauss, R., Ulbig, M., Kampik, A. und Haritoglou, C. (2008): Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in Patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 28(8):1053-60.
- Koya, D. und King, G.L. (1998): Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 47(6):859-66.
- Krassas, G.E., Tzotzas, T., Papazisis, K., Pazaitou-Panayiotou, K. und Boboridis, K. (2007): The efficacy of somatostatin analogues in the treatment of diabetic retinopathy and thyroid eye disease. *Clin Ophthalmol*. 1(3):209-15.
- Krepler, K., Ergun, E., Sacu, S., Richter-Müksch, S., Wagner, J., Stur, M. und Wedrich, A. (2005): Intravitreal triamcinolone acetate in patients with macular oedema due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand*. 83(5):600-4.
- Kreutzer, T.C., Alge, C.S., Wolf, A.H., Kook, D., Burger, J., Strauss, R., Kunze, C., Haritoglou, C., Kampik, A. und Priglinger, S. (2008): Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 92(3):351-5.
- Kriechbaum, K., Michels, S., Prager, F., Georgopoulos, M., Funk, M., Geitzenauer, W. und Schmidt-Erfurth, U. (2008): Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol*. 92(4):518-22.
- Kriechbaum, K., Prager, F., Geitzenauer, W., Benesch, T., Schütze, C., Simader, C. und Schmidt-Erfurth U. (2009): Association of retinal sensitivity and morphology during antiangiogenic treatment of retinal vein occlusion over one year. *Ophthalmology*. 116(12):2415-21.

- Krohne, T.U., Eter, N., Holz, F.G. und Meyer, C.H. (2008): Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol.* 146(4):508-12.
- Kumar, A., Sinha, S., Azad, R., Sharma, Y.R. und Vohra, R. (2007): Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 245(3):360-8.
- Kuppersmann, B.D., Blumenkranz, M.S., Haller, J.A., Williams, G.A., Weinberg, D.V., Chou, C. und Whitcup, S.M. (2007): Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. *Arch Ophthalmol.* 125(3):309-17.
- Lahey, J.M., Tunç, M., Kearney, J., Modlinski, B., Koo, H., Johnson, R.N. und Tanaka, S. (2002): Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Ophthalmology* 109(1):126-31.
- Lam, D.S., Chan, C.K., Mohamed, S., Lai, T.Y., Li, K.K., Li, P.S., Tsang, C.W., Chan, W.M. und Shanmugam, M.P. (2007): A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 91(2):199-203.
- Lang, G.E. (2007a): Central retinal vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd.* 224(9):R95-105; quiz R106-9.
- Lang, G.E. (2007b): Pharmacological Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica* 221:112-117
- Larsson, J., Hillarp, A., Olafsdottir, E. und Bauer, B. (1999): Activated protein C resistance and anticoagulant proteins in young adults with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 77(6):634-7
- Lee, C.M. und Olk, R.J. (1991): Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology.* 98(10):1594-602.
- Leonard, B.C., Coupland, S.G., Kertes, P.J. und Bate, R. (2003): Long-term follow-up of a modified technique for laser-induced chorioretinal venous anastomosis in nonischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 110(5):948-54; discussion 955.
- Li, J., Wang, J.J., Chen, D., Mott, R., Yu, Q., Ma, J.X. und Zhang, S.X. (2009): Systemic administration of HMG-CoA reductase inhibitor protects the blood-retinal barrier and ameliorates retinal inflammation in type 2 diabetes. *Exp Eye Res.* 15;89(1):71-8.
- Lim, A., Stewart, J., Chui, T.Y., Lin, M., Ray, K., Lietman, T., Porco, T., Jung, L., Seiff, S. und Lin, S. (2008): Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in a multi-racial underserved population. *Ophthalmic Epidemiol.* 15(6):402-9.
- Lu, M., Kuroki, M., Amano, S., Tolentino, M., Keough, K., Kim, I., Bucala, R. und Adamis, A.P. (1998): Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest.* 15;101(6):1219-24.
- Luckie, A.P., Wroblewski, J.J., Hamilton, P., Bird, A.C., Sanders, M., Slater, N. und Green, W. (1996): A randomised prospective study of outpatient haemodilution for central retinal vein obstruction. *Aust N Z J Ophthalmol.* 24(3):223-32.
- Lyons, T.J., Jenkins, A.J., Zheng, D., Lackland, D.T., McGee, D., Garvey, W.T. und Klein, R.L. (2004): Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45(3):910-8.
- Mandelcorn, M.S. und Nrusimhadevara, R.K. (2004): Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina.* 24(3):348-55.
- Marcucci, R., Bertini, L., Giusti, B., Brunelli, T., Fedi, S., Cellai, A.P., Poli, D., Pepe, G., Abbate, R. und Prisco, D. (2001): Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost.* 86(3):772-6.

- Martínez-Jardón, C.S., Meza-de Regil, A., Dalma-Weiszhauz, J., Leizaola-Fernández, C., Morales-Cantón, V., Guerrero-Naranjo, J.L. und Quiroz-Mercado, H. (2005): Radial optic neurotomy for ischaemic central vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 89(5):558-61.
- Mason, J. 3rd, Feist, R., White, M. Jr., Swanner, J., McGwin, G. Jr. und Emond, T. (2004): Sheathotomy to decompress branch retinal vein occlusion: a matched control study. *Ophthalmology.* 111(3):540-5.
- Matsumoto, Y., Freund, K.B., Peiretti, E., Cooney, M.J., Ferrara, D.C. und Yannuzzi LA. (2007): Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina;* 27(4):426-31.
- McAllister, I.L., Gillies, M.E., Smithies, L.A., Rochtchina, E., Harper, C.A., Daniell, M.D., Constable, I.J. und Mitchell, P. (2010): The Central Retinal Vein Bypass Study: a trial of laser-induced chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* (5):954-65.
- McIntosh, R.L., Mohamed, Q., Saw, S.M. und Wong, T.Y. (2007): Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 114(5):835-54.
- McKay, R., McCarty, C.A. und Taylor, H.R. (2000): Diabetic retinopathy in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. *Br J Ophthalmol.* 84(8):865-70.
- Mehlsen, J., Erlandsen, M., Poulsen, P.L. und Bek, T.(2009): Identification of independent risk factors for the development of diabetic retinopathy requiring treatment. *Acta Ophthalmol.* 12.
- Metz, T.O., Alderson, N.L., Thorpe, S.R. und Baynes, J.W. (2003): Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions: a novel therapy for treatment of diabetic complications. *Arch Biochem Biophys.* 1;419(1):41-9.
- Michels, S., Rosenfeld, P.J., Puliafito, C.A., Marcus, E.N. und Venkatraman, A.S. (2005): Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology.* 112(6):1035-47.
- Minnella, A.M., Savastano, C.M., Ziccardi, L., Scupola, A., Falsini, B. und Balestrazzi, E. (2008): Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 86(6):683-7.
- Mirshahi, A., Roohipoor, R., Lashay, A., Mohammadi, S.F. und Mansouri, M.R. (2005): Surgical induction of chorioretinal venous anastomosis in ischaemic central retinal vein occlusion: a non-randomised controlled clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 89(1):64-9.
- Mohamed, Q., McIntosh, R.L., Saw, S.M. und Wong, T.Y. (2007): Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 114(3):507-19, 524.
- Mordenti, J., Cuthbertson, R.A., Ferrara, N., Thomsen, K., Berleau, L., Licko, V., Allen, P.C., Valverde, C.R., Meng, Y.G., Fei, D.T., Fourre, K.M. und Ryan, A.M. (1999): Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol.* 27(5):536-44.
- Morello, C.M. (2007): Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview. *Am J Health Syst Pharm.* 1;64(17 Suppl 12):S3-7.
- Moschos, M.M. und Moschos, M. (2008): Intravitreal bevacizumab for macular edema due to CRVO. A multifocal-ERG and OCT study. *Doc Ophthalmol.* 116(2):147-52.
- Moss, S.E., Klein, R. und Klein, B.E. (1991): Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 14(2):119-26.
- Mruthyunjaya, P., Wirostko, W.J., Chandrashekhar, R., Stinnett, S., Lai, J.C., Deramo, V., Tang, J., Dev, S., Postel, E.A., Connor, T.B. und Fekrat, S. (2006): Central retinal vein occlusion in patients treated with long-term warfarin sodium (Coumadin) for anticoagulation. *Retina.* 26(3):285-91.

- Murata, T., Nakagawa, K., Khalil, A., Ishibashi, T., Inomata, H. und Sueishi, K. (1996): The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab Invest.* 74(4):819-25.
- Nahberger, D., Meyer-Schwickerath, R., Saygili, O. und Gronemeyer, U. (2000): Development of neovascularization of the optic papilla, retina and iris. Dependence on site and extent of retinal ischemia. *Ophthalmologe.* 97(6):422-8.
- Namperumalsamy, P., Kim, R., Vignesh, T.P., Nithya, N., Royes, J., Gijo, T., Thulasiraj, R.D. und Vijayakumar, V. (2009): Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: a population-based assessment from Theni District, south India. *Br J Ophthalmol.* 93(4):429-34.
- Nauck, M., Karakiulakis, G., Perruchoud, A.P., Papakonstantinou, E. und Roth, M. (1998): Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 12:341(2-3):309-15.
- Nenciu, A., Stefan, C., Tebeanu, E., Malcea, C., Rusu, D. und Chams, A. (2005): Retinal venous occlusion and intraocular pressure. *Oftalmologia.* 49(3):66-70.
- Nghiem-Buffet, S. und Cohen, S.Y. (2009): Retinal vein occlusion: anti-VEGF treatments. *J Fr Ophtalmol.* 32(9):679-86.
- Nguyen, Q.D., Shah, S.M., Heier, J.S., Do, D.V., Lim, J., Boyer, D., Abraham, P. und Campochiaro, P.A. (2009): Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 116(11):2175-81.e1.
- Nissen, N.N., Polverini, P.J., Koch, A.E., Volin, M.V., Gamelli, R.L. und DiPietro, L.A. (1998): Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol.* 152(6):1445-52.
- Noma, H., Funatsu, H., Mimura, T., Harino, S. und Hori, S. (2009): Aqueous humor levels of vasoactive molecules correlate with vitreous levels and macular edema in central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.*
- Noma, H., Funatsu, H., Yamasaki, M., Tsukamoto, H., Mimura, T., Sone, T., Hirayama, T., Tamura, H., Yamashita, H., Minamoto, A. und Mishima, H.K. (2008): Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond).* 22(1):42-8.
- O'Mahoney, P.R., Wong, D.T. und Ray, J.G. (2008): Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol.* 126(5):692-9.
- Opremcak, E.M., Bruce, R.A., Lomeo, M.D., Ridenour, C.D., Letson, A.D. und Rehmar, A.J. (2001): Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina.* 21(5):408-15.
- Orchard, T.J., Dorman, J.S., Maser, R.E., Becker, D.J., Drash, A.L., Ellis, D., LaPorte, R.E. und Kuller, L.H. (1990): Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes.* 39(9):1116-24.
- Ozkirş, A. und Erkilic, K. (2005): Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol.* 40(1):63-8.
- Özkirş, A. (2009): Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Primary Treatment of Diabetic Macular Oedema. *Eye.* 23(3):616-620.
- Paccola, L., Costa, R.A., Folgosa, M.S., Barbosa, J.C., Scott, I.U. und Jorge, R. (2007): Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol.* 92(1):76-80.
- Pai, S.A., Shetty, R., Vijayan, P.B., Venkatasubramaniam, G., Yadav, N.K., Shetty, B.K., Babu, R.B. und Narayana, K.M. (2007): Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 143(4):601-6.

- Park, S.P. und Ahn, J.K. (2009): Changes of aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor following intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Experiment Ophthalmol.* 37(5):490-5.
- Parodi, M.B. und Bandello, F. (2009): Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. *Ophthalmologica.* (5):298-305.
- Parodi, M.B., Iacono, P. und Ravalico, G. (2008): Intravitreal triamcinolone acetonide combined with subthreshold grid laser treatment for macular oedema in branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 92(8):1046-50.
- Patel, P.J., Zaheer, I. und Karia, N. (2008): Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema owing to retinal vein occlusion. *Eye (Lond).* 22(1):60-4.
- Pavan, P.R., Weingeist, T.A. und McLane, N.J. (1984): Diabetic vitrectomy. *Int Ophthalmol Clin.* 24(4):47-60.
- Peyman, G.A., Kishore, K. und Conway, M.D. (1999): Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers.* 30(8):605-14.
- Pieramici, D.J. und Rabena, M.D. (2008): Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye (Lond).* 22(10):1330-6.
- Poupard, P., Eledjam, J.J., Dupeyron, G., Saissi, G., Bloise, L., Arnaud, B. und d'Athis, F. (1986): Role of acute normovolemic hemodilution in treating retinal venous occlusions. *Ann Fr Anesth Reanim.* 5(3):229-33.
- Prager, F., Michels, S., Kriechbaum, K., Georgopoulos, M., Funk, M., Geitzenauer, W., Polak, K. und Schmidt-Erfurth U. (2009): Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 93(4):452-6.
- Priglinger, S.G., Wolf, A.H., Kreutzer, T.C., Kook, D., Hofer, A., Strauss, R.W., Alge, C.S., Kunze, C., Haritoglou, C. und Kampik, A. (2007): Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina.* 27(8):1004-12.
- Prisco, D., Marcucci, R., Bertini, L. und Gori A.M. (2002): Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med.* 13(3):163-169.
- Rabena, M.D., Pieramici, D.J., Castellarin, A.A., Nasir, M.A. und Avery, R.L. (2007): Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 27(4):419-25.
- Ramchandran, R.S., Fekrat, S., Stinnett, S.S. und Jaffe, G.J. (2008): Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. *Am J Ophthalmol.* 146(2):285-291.
- Rani, P.K., Raman, R., Chandrakantan, A., Pal, S.S., Perumal, G.M. und Sharma, T. (2009): Risk factors for diabetic retinopathy in self-reported rural population with diabetes. *J Postgrad Med.* 55(2):92-6.
- Rasmussen, K.L., Laugesen, C.S., Datta, N., Damm, P. und Mathiesen, E.R. (2008): Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ugeskr Laeger.* 170(50):4117-21.
- Rathmann, W., Strassburger, K., Heier, M., Holle, R., Thorand, B., Giani, G. und Meisinger, C. (2009): Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabet Med.* 26(12):1212-9.
- Rehak, J. und Rehak, M. (2008): Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res.* 33(2):111-31.
- Rehak, M., Müller, M., Scholz, M., Wiercinska, J., Niederwieser, D. und Wiedemann, P. (2009): Antiphospholipid syndrome and retinal vein occlusion. Meta-analysis of Published Studies *Ophthalmologie.* 106(5):427-34.
- Rehak, M., Rehak, J., Müller, M., Faude, S., Faude, F., Siegemund, A., Krcova, V., Slavik, L., Hasenclever, D., Scholz, M. und Wiedemann, P. (2010): The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein

- occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 99(5):925-9.
- Rensch, F., Jonas, J.B. und Spandau, U.H. (2009a): Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 87(1):77-81.
- Rensch, F., Jonas, J.B. und Spandau, U.H. (2009b): Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica.* 223(2):124-7.
- Riese, J., Loukopoulos, V., Meier, C., Timmermann, M. und Gerding, H. (2008): Combined intravitreal triamcinolone injection and laser photocoagulation in eyes with persistent macular edema after branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246(12):1671-6.
- Robertson, N., Burden, M.L., Burden, A.C. (2006): Psychological morbidity and problems of daily living in people with visual loss and diabetes: do they differ from people without diabetes? *Diabet Med.* 23(10):1110-6.
- Rodriguez-Fontal, M., Kerrison, J.B., Alfaro, D.V. und Jablon, E.P. (2009): Metabolic control and diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 5(1):3-7.
- Rogers, S., McIntosh, R.L., Cheung, N., Lim, L., Wang, J.J., Mitchell, P., Kowalski, J.W., Nguyen, H., Wong, T.Y. International Eye Disease Consortium. (2010): The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 117(2):313-9.e1.
- Rosenblatt, B.J., Shah, G.K., Sharma, S. und Bakal, J. (2005): Pars plana vitrectomy with internal limiting membranectomy for refractory diabetic macular edema without a taut posterior hyaloid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 243(1):20-5.
- Rosenfeld, P.J., Rich, R.M. und Lalwani, G.A. (2006a): Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am.* 19(3):361-72.
- Rosenfeld, P.J. (2006b): Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis? *Am J Ophthalmol.* 142(1):141-3.
- Rutledge, B.K., Wallow, I.H. und Poulsen, G.L. (1993): Sub-pigment epithelial membranes after photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 111(5):608-13.
- Sakamoto, A., Tsujikawa, A., Ota, M., Yamaike, N., Kotera, Y., Miyamoto, K., Kita, M. und Yoshimura, N. (2009): Evaluation of potential visual acuity in eyes with macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Experiment Ophthalmol.* 37(2):208-16.
- Sakata, K., Funatsu, H., Harino, S., Noma, H. und Hori S. (2007): Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 114(11):2061-9.
- Schaal, K.B., Höh, A.E., Scheuerle, A., Schütt, F. und Dithmar, S. (2007): Bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologe.* 104(4):285-9.
- Schatz, H., Madeira, D., McDonald, H.R. und Johnson, R.N. (1991): Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 109(11):1549-51.
- Scott, I.U., Edwards, A.R., Beck, R.W., Bressler, N.M., Chan, C.K., Elman, M.J., Friedman, S.M., Greven, C.M., Maturi, R.K., Pieramici, D.J., Shami, M., Singerman, L.J. und Stockdale, C.R. (2007): A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology.* 114(10):1860-7.
- Scott, I.U., Ip, M.S., VanVeldhuisen, P.C., Oden, N.L., Blodi, B.A., Fisher, M., Chan, C.K., Gonzalez, V.H., Singerman, L.J. und Tolentino, M. (2009a): A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion. SCORE Study report 6. *Arch Ophthalmol.* 127(9):1115-28.

- Scott, I.U., VanVeldhuisen, P.C., Oden, N.L., Ip, M.S., Blodi, B.A., Jumper, J.M. und Figueroa, M. (2009b): baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. SCORE Study Investigator Group. SCORE Study report 1. *Ophthalmology*. 116(3):504-12.
- Sen, K., Misra, A., Kumar, A. und Pandey, R.M. (2002): Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 56(1):1-11.
- Seo, J.W. und Park, I.W. (2009): Intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol*. 23(1):17-22.
- Shah, C.A. (2008): Diabetic retinopathy: A comprehensive review. *Indian J Med Sci*. 62(12):500-19.
- Shahar, J., Avery, R.L., Heilweil, G., Barak, A., Zemel, E., Lewis, G.P., Johnson, P.T., Fisher, S.K., Perlman, I. und Loewenstein, A. (2006): Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 26(3):262-9.
- Shimura, M., Nakazawa, T., Yasuda, K., Shiono, T. und Nishida, K. (2007): Pretreatment of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide has beneficial effects for grid pattern photocoagulation against diffuse diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 91(4):449-54.
- Shimura, M., Yasuda, K., Nakazawa, T., Ota, S. und Tamai, M. (2004): Effective treatment of diffuse diabetic macular edema by temporal grid pattern photocoagulation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 35(4):270-80.
- Simó, R. und Hernández, C. (2008): Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 51(9):1574-80.
- Simons, B.D. und Brucker, A.J. (1997): Branch retinal vein occlusion. Axial length and other risk factors. *Retina*. 17(3):191-5.
- Sivaprasad, S., Sandhu, R., Tandon, A., Sayed-Ahmed, K. und McHugh, D.A. (2007): Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: a three-year follow up. *Clin Experiment Ophthalmol*. 35(7):640-4.
- Sjølie, A.K., Porta, M., Parving, H.H., Bilous, R. und Klein, R. (2005): The Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 6(1):25-32.
- Sofi, F., Mannini, L., Marcucci, R., Bolli, P., Sodi, A., Giambene, B., Menchini, U., Gensini, G.F., Abbate, R. und Prisco, D. (2007): Role of haemorheological factors in patients with retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 98(6):1215-9.
- Stahl, A., Agostini, H., Hansen, L.L. und Feltgen, N. (2007): Bevacizumab in retinal vein occlusion- results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 245(10):1429-36.
- Stahl, A., Struebin, I., Hansen, L.L., Agostini, H.T. und Feltgen N. (2009): Bevacizumab in central retinal vein occlusion: a retrospective analysis after 2 years of treatment. *Eur J Ophthalmol*. 13.
- Stitt, A., Gardiner, T.A., Alderson, N.L., Canning, P., Frizzell, N., Duffy, N., Boyle, C., Januszewski, A.S., Chachich, M., Baynes, J.W. und Thorpe, S.R. (2002): The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes*. 51(9):2826-32.
- Stoffelns, B.M., Kramann, C. und Hoffmann, E. (2007): Radial optic neurotomy (RON) for central retinal vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2007 224(4):282-7.
- Stratton, I.M., Kohner, E.M., Aldington, S.J., Turner, R.C., Holman, R.R., Manley, S.E. und Matthews, D.R. (2001): UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 44(2):156-63.
- Tachi, N. und Ogino, N. (1996): Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 122(2):258-60.
- Tachi, N., Hashimoto, Y. und Ogino, N. (1999): Vitrectomy for macular edema combined with retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol*. 97(3-4):465-9.

- Takahashi, H. und Shibuya, M. (2005): The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 109(3):227-41.
- Tao, Y., Hou, J., Jiang, Y.R., Li, X.X. und Jonas, J.B. (2009): Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye*. 21.
- Thomas, D., Bunce, C., Moorman, C. und Laidlaw, D.A. (2005): A randomised controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 89(1):81-6.
- Tolentino, M.J., Miller, J.W., Gragoudas, E.S., Jakobiec, F.A., Flynn, E., Chatzistefanou, K., Ferrara, N. und Adamis, A.P. (1996): Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*. 103(11):1820-8.
- Turello, M., Pasca, S., Daminato, R., Dello Russo, P., Giacomello, R., Venturelli, U. und Barillari, G. (2009): Retinal vein occlusion: evaluation of "classic" and "emerging" risk factors and treatment. *J Thromb Thrombolysis*. (Epub).
- Uemura, A., Yamamoto, S., Sato, E., Sugawara, T., Mitamura, Y. und Mizunoya, S. (2009): Vitrectomy alone versus vitrectomy with simultaneous intravitreal injection of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 40(1):6-12.
- van Heuven, W.A., Hayreh, M.S. und Hayreh, S.S. (1977): Pathogenesis of central retinal vein occlusion. *Bibl Anat*. (16 Pt 2):1-5.
- van Leiden, H.A., Dekker, J.M., Moll, A.C., Nijpels, G., Heine, R.J., Bouter, L.M., Stehouwer, C.D. und Polak, B.C. (2003): Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol*. 121(2):245-51.
- van Leiden, H.A., Dekker, J.M., Moll, A.C., Nijpels, G., Heine, R.J., Bouter, L.M., Stehouwer, C.D., Polak, B.C. (2002): Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care*. 25(8):1320-5.
- Vander, J.F., Duker, J.S., Benson, W.E., Brown, G.C., McNamara, J.A. und Rosenstein, R.B. (1991): Long-term stability and visual outcome after favorable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology*. 98(10):1575-9.
- Varma, R., Macias, G.L., Torres, M., Klein, R., Peña, F.Y. und Azen, S.P. (2007): Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 114(7):1332-40.
- Watkins, P.J. (2003) ABC of diabetes retinopathy. *BMJ*. 326:924–926.
- Ways, D.K. und Sheetz, M.J. (2000): The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. *Vitam Horm*. 60:149-93.
- Weger, M., Stanger, O., Deutschmann, H., Temmel, W., Renner, W., Schmut, O., Quehenberger, F., Semmelrock, J. und Haas, A. (2002): Hyperhomocyst(e)inemia, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 109(6):1105-9.
- Weizer, J.S., Stinnett, S.S. und Fekrat, S. (2003): Radial optic neurotomy as treatment for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 136(5):814-9.
- Wilkinson, C.P., Ferris, F.L. 3rd, Klein, R.E., Lee, P.P., Agardh, C.D., Davis, M., Dills, D., Kampik, A., Pararajasegaram, R. und Verdaguer, J.T. (2003): Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Global Diabetic Retinopathy Project Group. *Ophthalmology*. 110(9):1677-82.
- Williams, R., Airey, M., Baxter, H., Forrester, J., Kennedy-Martin, T. und Girach, A. (2004): Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)*. 18(10):963-83.

- Wolf, S., Arend, O., Bertram, B., Remky, A., Schulte, K., Wald, K.J. und Reim, M. (1994): Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 232(1):33-9.
- Wong, T.Y., Larsen, E.K., Klein, R., Mitchell, P., Couper, D.J., Klein, B.E., Hubbard, L.D., Siscovick, D.S. und Sharrett, A.R. (2005): Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology.* 112(4):540-7.
- Wu, L., Arevalo, J.F., Roca, J.A., Maia, M., Berrocal, M.H., Rodriguez, F.J., Evans, T., Costa, R.A. und Cardillo, J. (2008a): Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina.* 28(2):212-9.
- Wu, L., Martínez-Castellanos, M.A., Quiroz-Mercado, H., Arevalo, J.F., Berrocal, M.H., Farah, M.E., Maia, M., Roca, J.A. und Rodriguez, F.J.; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). (2008b): Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246(1):81-7.
- Wu, W.C., Cheng, K.C. und Wu, H.J. (2009): Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye.* 13.
- Yam, J.C. und Kwok, A.K. (2007): Update on the treatment of diabetic retinopathy. *Hong Kong Med J.* 13(1):46-60.
- Yamagishi, S., Nakamura, K. und Imaizumi, T. (2005): Advanced glycation end products (AGEs) and diabetic vascular complications. *Curr Diabetes Rev.* 1(1):93-106.
- Yamagishi, S., Ueda, S., Matsui, T., Nakamura, K., und Okuda, S. (2008): Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des.* 14(10):962-8.
- Yamamoto, S., Saito, W., Yagi, F., Takeuchi, S., Sato, E. und Mizunoya, S. (2004): Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 138(6):907-14.
- Yamauchi, Y., Mori, F., Masahara, H., Kameda, Y., Suzuki, M., Mori, Y. und Eguchi S. (2009): Use of intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 113(6):672-4.
- Yanyali, A., Aytug, B., Horozoglu, F. und Nohutcu, A.F. (2007): Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol.* 144(1):124-6.
- Yasuda, M., Kiyohara, Y., Arakawa, S., Hata, Y., Yonemoto, K., Doi, Y., Iida, M. und Ishibashi, T. (2010): Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*
- Yau, J.W., Lee, P., Wong, T.Y., Best, J. und Jenkins, A. (2008): Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J.* 38(12):904-10.
- Yoshida, Y., Hagura, R., Hara, Y., Sugawara, G. und Akanuma, Y. (2001): Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 51(3):195-203.
- Zhang, H. und Xia, Y. (2002): Analysis of visual prognosis and correlative factors in retinal vein occlusion. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 38(2):98-102.
- Zhang, X., Bao, S., Hambly, B.D. und Gillies, M.C. (2009): Vascular endothelial growth factor-A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol.* 41(12):2368-71.
- Zhao, J., Sastry, S.M., Sperduto, R.D., Chew, E.Y. und Remaley, N.A. (1993): Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology.* 100(3):423-8.

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wäre ohne die Unterstützung und Mithilfe verschiedenster Personen nicht zustande gekommen. Bei Ihnen möchte ich mich herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. Peter Wiedemann danke ich für die Bereitstellung des aktuellen und höchst interessanten Themas. Darüber hinaus danke ich Herrn Dipl. Ing. Thomas Barth, der mir bei der Auswahl der Patienten in der klinikinternen Datenbank geholfen hat. Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. Matus Rehak, der mir eine ausgezeichnete Betreuung in der Korrekturphase der Arbeit geboten hat.

Für die Unterstützung in statistischen Fragen möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Schwiegervater Dr. Dietmar Schwarz und seinem Kollegen Dr. Hans-Peter Kläring bedanken. Darüber hinaus bedanke ich mich für die statistische Beratung durch Frau Dipl. Math. Marita Ziepert des Imise Instituts Leipzig.

Bedanken möchte ich mich bei allen, die durch Korrekturlesen an dem Entstehen der Arbeit teilgenommen haben. Besonders zu nennen sind hier meine Schwester Stefanie Schneider, der Großvater meiner Frau, Dr. Dieter Schwarz, und mein Vater Georg Schneider.

Darüber hinaus möchte ich mich für jede Ermutigung bedanken, die ich vor und während der Arbeit erhalten habe. Hervorheben möchte ich an dieser Stelle meinen Schwiegervater, der mich bestärkt hat zu promovieren, meine Familie und hier besonders meine liebe Frau Anna-Dorothea Schneider, die es mir mit Geduld und Rücksichtnahme ermöglicht hat, solch eine Herausforderung anzunehmen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei allen Verwandten und Freunden, die das Entstehen dieser Arbeit im Gebet begleitet haben. Es war mir eine Quelle der Kraft. Ich danke Gott, dass ich mit dieser wissenschaftlichen Arbeit die Gelegenheit haben durfte, den ehrenvollen Dokortitel zu erwerben.

Abschließend sei all denen ein Dankeschön ausgesprochen, die nicht namentlich Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Leipzig, August 2010

Michael Schneider

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Michael Schneider
 Geburtsdatum/-ort: 17.02.1983 / Potsdam-Babelsberg
 Familienstand: verheiratet mit Anna-Dorothea Schneider
 Kinder: Tim Jakob Schneider, *2008; Ben Oskar Schneider, *2010

Schulbildung

1989 – 1995 „Grundschule 1“ Teltow
 1995 – 2002 „Weinberggymnasium“ Kleinmachnow
 Abschluss: Abitur

Zivildienst

2002 – 2003 Diakoniewerk „Neues Ufer“ gGmbH, Integrativer Kindergarten

Wissenschaftlicher Werdegang

2003 – 2009 Universität Leipzig, Studium der Humanmedizin
 2005 Ärztliche Vorprüfung
 2009 Ärztliche Prüfung
 Abschluss: Staatsexamen
 Seit 2007 Doktorand an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Leipzig
 2009 – 2010 Promotionsstudent an der Universität Leipzig
 Seit 08/2010 Assistenzarzt für Innere Medizin am Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg

Leipzig, August 2010